Aus der Universitäts - Frauenklinik Würzburg
Direktor : Professor Dr. med. H. Schwalm
Abteilung für experimentelle Gynäkologie
Abteilungsvorstand : Doz. Dr. K. H. Mosler

ZUR TOKOLYTISCHEN WIRKUNG ß-ADRENERGER SYMPATHOMIMETIKA AM UTERUS DER NARKOTISIERTEN RATTE

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ernst Wolfgang Schmidt

aus Tübingen

Würzburg 1970

Aus der Universitäts - Frauenklinik Würzburg
Direktor : Professor Dr. med. H. Schwalm
Abteilung für experimentelle Gynäkologie
Abteilungsvorstand : Doz. Dr. K. H. Mosler

ZUR TOKOLYTISCHEN WIRKUNG ß-ADRENERGER SYMPATHOMIMETIKA AM UTERUS DER NARKOTISIERTEN RATTE

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ernst Wolfgang Schmidt

aus Tübingen

Würzburg 1970

Referent: Priv. Doz. Dr. med. K. H. Mosler

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Schwalm

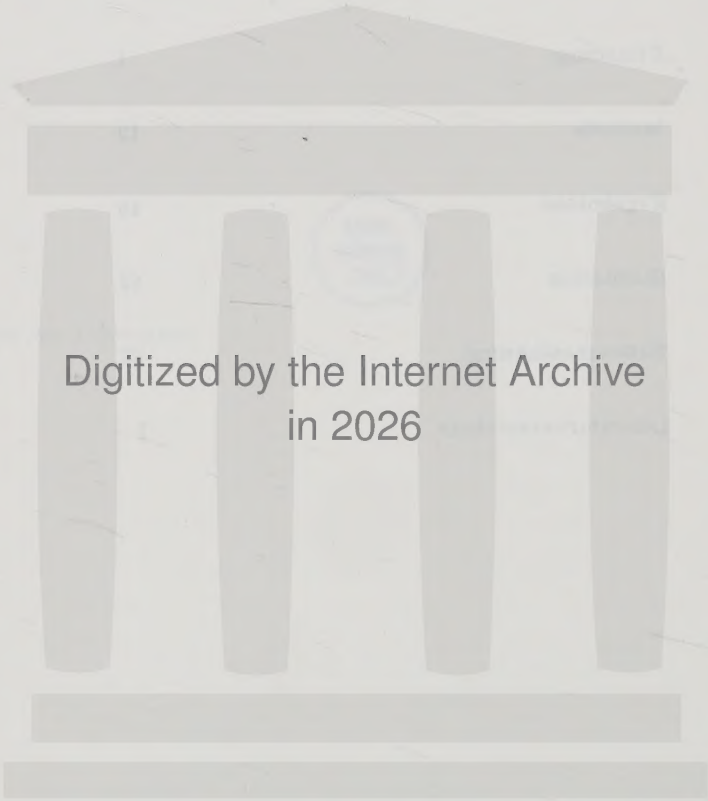
UNIV. LEIDEN BIBL.

Tag der Promotion:

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methode	12
Ergebnisse	18
Diskussion	52
Zusammenfassung	62
Literaturverzeichnis	I



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0044

ZUR TOKOLYTISCHEN WIRKUNG ß-ADRENERGER SYMPATHOMIMETIKA AM UTERUS DER NARKOTISIERTEN RATTE

Einleitung

Einen relativ hohen Anteil der perinatalen Kindersterblichkeit machen die Frühgeburten aus, hervorgerufen durch ein vorzeitiges Einsetzen der Wehen.

Trotz der extremen Höhe des prozentualen Anteils der ante, intra und post partum verstorbenen Frühgeburten mit 45 % (Schultze und Felsch, 1961), waren bis vor kurzem keine wirksamen Maßnahmen zur Verhinderung der Frühgeburt bekannt. Nach G. Martius, 1963, belastet der Anteil an Kindern unter 2 500 g Geburtsgewicht die perinatale Gesamtmortalität mit etwa 60 - 70 %, und Döring, 1966, berechnet die jährlichen Frühgeburtenverluste Westdeutschlands mit 20 000. Allerdings muß man darauf hinweisen, daß in den allerletzten Jahren die therapeutischen Erfolge bei der Behandlung einer drohenden Frühgeburt einen linearen Anstieg zeigten. Dies gelang jedoch nur bei bestimmten Voraussetzungen durch entsprechende Präventivmaßnahmen. Hatte die rhythmische Wehentätigkeit eingesetzt, so war zumeist das Schicksal der Schwangerschaft entschieden.

Wie notwendig also eine gezielte Tokolyse ist, zeigen neben der drohenden Frühgeburt auch noch die bei protrahierter Geburt notwendigen Erholungspausen und das Auffangen einer zu frequenten Wehentätigkeit und eines Wehensturmes zur Vermeidung einer Schädigung sowohl des Kindes als auch des Uterus.

Die Suche nach einer inhibitorisch wirkenden Substanz, die innerhalb

kürzester Zeit die vorzeitige Wehentätigkeit dämpft und später blockiert, blieb jahrelang erfolglos. Hormone, Opiumalkaloide, Sedativa und Spasmolytika wurden in bunter Reihenfolge empfohlen und wieder verworfen. H. Knaus wollte schon 1929 die ruhigstellende Wirkung des Corpus luteum-Hormons auf den Uterus beweisen. Er fand, daß die Spontankontraktilität des Uterus unter dem Corpus luteum-Einfluß fast schon am 16. Tag des Zyklus aufgehoben war und der Uterus auf i.v. Injektionen von Pituitin nicht antwortete, während er in der ersten Zyklushälfte 40 - 50 Sekunden nach der Injektion mit einer kräftigen Kontraktion reagierte.

Nachdem Allen und Corner das spezifische Hormon im Reinextrakt darstellten, klärten Butenandt und Westphal die chemische Konstitution und bezeichneten es als Progesteron.

Seitdem wurden außer Bettruhe und Sedierung steigende Progesterondosen zur Therapie der drohenden Frühgeburt empfohlen, da man annimmt, daß eine endokrine Insuffizienz (Progesteronmangel) zu einer vorzeitigen Wehenbildung führen könnte. Neuerdings ist, kritischen Untersuchungen zufolge, eine erfolgreiche Behandlung der drohenden Frühgeburt mit Progesteron nicht überzeugend bewiesen (Jaisle, Shearman). Schwalm und Mosler kommen zu dem Ergebnis, daß am Uterus-Gefäß-Präparat des Menschen Progesteron in der möglichen wasserlöslichen Konzentration von 10^{-5} g/ml Acetylcholin-induzierte submaximale Kontraktionen hemmt. Am Uterus-Streifen-Präparat konnte spontane Aktivität in der möglichen Konzentration nicht gehemmt werden.

Bei den sogenannten wasserlöslichen, also i.v. zu verabfolgenden Progesteronpräparaten war die Wirkung auf den Lösungsvermittler (Aethylurethan) zurückzuführen. Die Präparate wurden auf Antrag

von Mosler bei der Deutschen Arzneimittelkomission aus dem Handel gezogen. Dietl-Mosler wiesen experimentell an nichtschwangeren, mit Progynon dominierten Rattenuteri nach, daß durch Progesteron die Uterusaktivität sogar noch steigt. Sie benutzten dazu in Wasser gelöstes Progesteron in der höchstmöglichen Konzentration von 10^{-5} g/ml. Böhme-Mosler zeigten an schwangeren Rattenuteri die Wirkungsbeziehung von Progesteron. Sie stellten eine Zunahme der Aktivität im physiologischen Konzentrationsbereich fest. Erst bei unphysiologisch hohen Konzentrationen konnten sie eine Hemmwirkung auf die Uterustätigkeit finden. Dabei ging ein Teil dieser Wirkung auch noch auf den Lösungsvermittler zurück.

Neben dieser Hormontherapie gibt Heynemann, 1927, an, daß man mit 20 Tropfen tinctura opii oder 25 Tropfen einer 25 %-igen Pantopon-Lösung die Wehentätigkeit zum Stillstand bringen kann. Diese relaxierende Wirkung ist in deren Gehalt an Papaverin und Narcotin begründet.

Schon 1914 hatte Pal gezeigt, daß Papaverin die glatten Muskeln in einen Zustand der Entspannung versetzt. In den folgenden Jahren wurde jedoch die medikamentöse Relaxation des Uterus von der Hormontherapie überflügelt und geriet somit in Vergessenheit. Erst Sauter untersuchte 1948 die Wirkung verschiedener Spasmolytika auf die Uterusmuskulatur in der Postplacentarperiode am mit Methergin tonisierten Uterus. Er konnte die relaxierende Wirkung des Papaverins und des Pantopons bestätigen. Auch Winter-Mosler bestätigten die Wirkung von Papaverin. Bei Valium und Librium konnte nach ihren Untersuchungen und denen von M. Berger eine Ruhigstellung des Uterus erreicht werden. Sie sind als Therapeutikum für den Menschen jedoch un-

geeignet, da bei uteruswirksamer Dosierung die Nebenwirkungen so stark in den Vordergrund treten, daß der tokolytischen und relaxierenden Dosis dadurch Grenzen gesetzt sind.

Anfang der dreißiger Jahre wurde nun eine ganz neue Stoffgruppe aufgegriffen : die Sympathikomimetika, d.h. Substanzen, die über die Erregung des Sympathikus wirken. Um sich über deren Wirkungsmechanismus eine Vorstellung zu machen, soll kurz die Theorie der adrenergen Rezeptoren erörtert werden.

Den Begriff des "biologischen Rezeptors" prägte Paul E h r l i c h . Er umschrieb damit hypothetische Strukturen im lebenden Organismus, mit denen Chemotherapeutika oder Antigene auf Grund ihres physikochemischen Verhaltens in spezifischer Weise reagieren und eine bestimmte Änderung auslösen. Zur Erklärung gebrauchte er das Gleichnis von Schlüssel und Schloß, wobei dem Schloß die Funktion des Rezeptors zukommt. In den zwanziger Jahren wurde von H.H. D a l e diese Rezeptorentheorie in die Physiologie des vegetativen Nervensystems übernommen. Er hatte nämlich erkannt, daß chemische Überträgerstoffe an den Synapsen dieses Systems die Funktion vermitteln. Nach diesem teilte D a l e die vegetativen Nerven in cholinergische und adrenergische ein; in den cholinergischen Synapsen ist Acetylcholin der Überträgerstoff, in den adrenergischen Adrenalin und Noradrenalin. Reizt man nun sympathische Nerven verschiedener Körperregionen, so ergeben sich unterschiedlich stimulierende und hemmende Effekte. Dies veranlaßte W.B. C a n n o n , zwei Überträgerstoffe zu vermuten, die er nach der Wirkung mit "Sympathin E" (excitatory) und "Sympathin I" (inhibitory) bezeichnete. So reagieren z.B. der Dilatator pupillae, der Herzmuskel und ein Teil der Blutgefäße auf Sympathikusreize exzitatorisch mit einer Kontraktion - die Bronchien, der Darm und der Uterus mit einer Relaxation.

Seit langem weiß man, daß nur bestimmte adrenergische Rezeptoren nach Denervation oder Behandlung mit Cocain ihre Empfindlichkeit gegen die Überträger Adrenalin und Noradrenalin steigern, andere hingegen nicht.

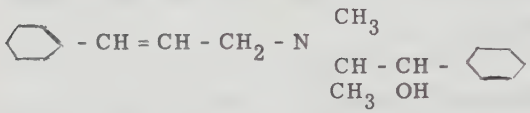
Dasselbe gilt für die Blockierung adrenergischer Synapsen durch z.B. Benzodioxane und Pentolamin. Vor einigen Jahren fand man Dichlorisoproterenol, eine aludrinähnliche Substanz, welche diejenigen adrenergen Rezeptoren zu blockieren vermag, welche nicht sensibilisierbar und durch "herkömmliche" Adrenolytika nicht blockierbar sind.

Ausgehend von diesen Befunden teilte A h l q u i s t die adrenergen Rezeptoren in zwei Gruppen ein: Zur Gruppe der adrenergen alpha-Rezeptoren gehören die sensibilisierbaren und durch "Herkömmliche" Adrenolytika blockierbaren Strukturen des Dilatator pupillae, der pressorischen Blutgefäße, der Milz und der Piloerektoren. Zur Gruppe der adrenergen ß-Rezeptoren, zählen die nicht sensibilisierbaren und durch Dichlorisoproterenol blockierbaren Strukturen des Herzens, der depressorischen Blutgefäße und der Bronchien. Eine dritte Gruppe besitzt beide Rezeptorentypen, der Darm und der Uterus.

Betrachtet man die beschriebene Theorie von den Sympathomimetika her, dann lassen sich auch die Erregungssubstanzen des adrenergen Systems einordnen. So ist Noradrenalin ein Stimulator der alpha-Rezeptoren (stark pressorische Wirkung auf die Gefäße und fehlende Bronchialdilatation), Isoproterenol (Aludrin ^{R}) bevorzugt die ß-Rezeptoren (Gefäßerweiterung, Erweiterung der Bronchien). Adrenalin nimmt eine Zwischenstellung ein und stimuliert sowohl alpha- als auch ß-Rezeptoren.

Eine Reihe von Autoren beschrieb nun derartige ß-adrenerge

Sympathikomimetika und deren Wirkung auf den Uterus. Das erste, aber schon bald wieder Vergessene, war das Cinnamedrine



1933 wurde in England seine Darstellung aus Ephedrin und Cinnamylbromid beschrieben und ihm therapeutische Eigenschaften zugebilligt. F.H. Schultz schilderte 1940 die Wirkung auf die glatte Muskulatur wie die von Papaverin und Ephedrin, aber stärker. Seitdem fand man davon nichts mehr in der neueren Literatur, erst 1967 wurde es wieder in der List of Names No. 62 (JAMA 201, No. 9, 1967, S. 119) erwähnt.

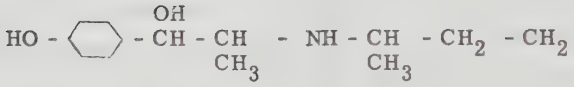
Eskes, Seelen und van Gent widmeten Alupent[R] und Vasculat[R], beides Abkömmlinge des Adrenalins und zur Reihe der ß-adrenergen Sympathomimetika gehörig, eine Arbeit. Sie konnten bei Schwangeren ein beträchtliches Nachlassen der Uterustätigkeit feststellen (bei Alupent[R] Reduzierung der Uterustätigkeit um 70 %). Ja, von Lith beschreibt in seiner Arbeit, daß von 33 Versuchen mit Vasculat[R] 27mal ein Stillstand der Wehen herbeigeführt werden konnte. Diese Versuche wurden an 15 Patientinnen durchgeführt, von denen der größte Teil in der Anamnese eine Fehl- oder Frühgeburt aufzuweisen hatte. Bei neun dieser Frauen konnte die Wehentätigkeit derart verzögert werden, daß die Kinder in lebensfähigem Alter geboren wurden. Bei den übrigen sechs Kindern handelte es sich dreimal um einen fetus maceratus, wobei bei einem das Vasculat[R] abgesetzt wurde. Einmal wurde der Arzt nicht rechtzeitig von dem Beginn der Wehen verständigt, das andere Mal handelte es sich um eine Placenta praevia centralis, die in der 32. Woche eine Sectio caesarea notwendig machte, bei dieser Patientin wurde keine Wehenhemmung versucht.

L i s h und Mitarbeiter (1960), B i s h o p und W o u t e r s z (1961) berichteten über gute Erfahrungen mit einem weiteren Katecholaminabkömmling, dem Duvadilan. In weitgehender Übereinstimmung beschrieben die Autoren jedoch auch dosisabhängige Begleitsymptome, die subjektiv als belastend empfunden wurden. Auf der Suche nach einer neuen Substanz, deren Wirkung weniger stark mit vegetativen Dysregulationen gekoppelt ist, fanden S c h w a l m und M o s l e r 1964 den tokolytischen Effekt von Nylidrin ("Wirkungen wurden erst in relativ hohen Konzentrationen erreicht; dabei treten dann Nebenwirkungen auf"). An der Gießener Universitätsklinik prüfte W o l f f 1966 erneut diese Substanz und sprach von vereinzelten vegetativen Dysregulationen, die jedoch keinerlei therapeutische Konsequenzen erforderlich machten. Was die tokolytische Wirkung anbelangt, so stellte er keine therapeutischen Versager fest.

Nun wurden von den zur Firma Boehringer gehörenden Herren Dr. T h o m ä und Dr. M e n h u p im Rahmen der chemischen Weiterentwicklung von Alupent ^{R} eine neue Substanz entwickelt, welche die Prüfnummer Th 1165 a erhielt.

Da, wie oben schon erwähnt, Alupent ^{R} als ß-adrenerges Sympathomimetikum auf den Uterus eine tokolytische Wirkung ausübt, sollen in der vorliegenden Arbeit Cinnamedrine, Nylidrin und Th 1165 a verglichen werden. Neben der bronchiolytischen Wirkung beeinflussen die Sympathomimetika als hervorstechendstes Merkmal die Herzfrequenz. So soll neben der Feststellung der niedrigsten uteruswirksamen Dosis auch noch die Herzfrequenz festgehalten werden.

Dilatol ^{R} (Nylidrin)



Die Grundwirkungen des Nylidrin gibt W i e m e r s für 0,1 mg/kg KG der Ratte in einer Blutdrucksenkung an, wobei der diastolische Blutdruck mehr absinkt als der systolische; außerdem kam es zu einer Puls- und Atembeschleunigung. Dieser Effekt ist bei jeder Dosierung zu erzielen und wird durch die "Beschwerung" der Aminogruppe mit dem Phenylrest festgelegt. Die Wirkungsweise dieses Phenylrestes scheint ein inhibitorischer, sympathikomimetrischer Effekt zu sein. Die Wirkung von Dilatol ^{R} auf die glatte Muskulatur des Warmblütlers untersuchte W i e m e r s auch am Rattenuterus in vitro und fand, daß Nylidrin in Verdünnungen von 10^{-10} und 1 : 20 000 den Tonus des nichtgraviden Uterus senkt und die Spontankontraktionen hemmt. Konzentriertere Lösungen von 10^{-5} bis 10^{-4} fördern die Hubhöhe und die Frequenz und steigern den Tonus (Winter und Mosler 1963, Mosler am Uterusstreifen des Menschen 1963).

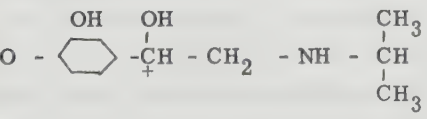
In Deutschland bewährte sich Nylidrin (Dilatol^{R}) vorwiegend auf Grund seiner gefäßerweiternden Wirkung, die tokolytische Wirkung war dem Hersteller nicht bekannt. Erst durch die Teilerfolge mit Duvadilan, einer dem Nylidrin ähnlichen Substanz, wurde Dilatol ^{R} von S c h w a l m und M o s l e r auf die tokolytische Wirkung geprüft. Auf dem Symposion über Uteruskontraktilität in Würzburg 1964 wurde erstmalig darüber berichtet. W o l f f prüfte später diese Substanz im Tierexperiment und am Menschen.

Th 1165 a

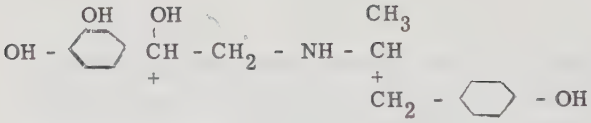
In der Brenzkatechinreihe der Sympathikomimetika, zu der auch das Aludrin ® gehört, beschrieben M o e d , v a n D i j k und N i e w i n d (1955) eine Verbindung, deren bronchiolytische Wirkungsstärke im Vergleich zu Aludrin ® noch um eine Zehnerpotenz gesteigert ist. Diese Verbindung stellt eine Abwandlung des Isoproterenol dar, bei welcher an einer Methylgruppe des Isopropylrestes ein Wasserstoffatom gegen einen 4-Hydroxyphenyl-Rest ausgetauscht ist. Sie wurde in den Laboratorien von Boehringer unter der Bezeichnung Th 233 nachsynthetisiert (siehe Formelbild). Th 1165 a ist ein analoges Abwandlungsprodukt des Alupent ® und trägt die chemische Bezeichnung 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-1-Hydroxy-2-1-(4-Hydroxyphenyl)-Isopropyl-Aminoaethan. Diese Substanz war vor allem als Bronchiolytikum gedacht, und ihr sind neben der verstärkten Wirksamkeit die Vorteile des Alupent ® enthalten wie größere Stabilität, verlängerte Wirkungsdauer, orale Resorbierbarkeit und geringe Blutdrucksenkung (Engelhardt, Hoefke und Wick, 1961).

Darüberhinaus ergaben sich weitere günstige Aspekte: Eine erstmals beobachtete gewisse Differenzierung von Herz- und Bronchialwirkung und im Zusammenhang damit nach überhöhten Dosen eine geringere Herzschädigung.

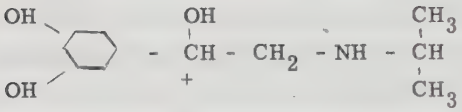
Aludrin ®



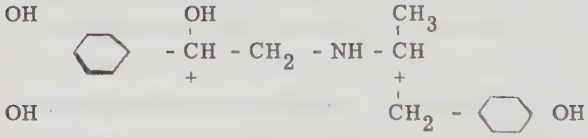
Th 233



Alupent ^{R}



Th 1165 a



Die Untersuchungen befaßten sich neben der Wirkung auf die Bronchien auch mit der auf den Kreislauf, auf isolierte Herzpräparate, auf den Blutzucker und unveresterte Fettsäuren, auf die Nierenfunktion und den Darm, schließlich wurde noch die Toxizität und das Vergiftungsbild untersucht; die Wirkung auf den Uterus wurde jedoch nicht beschrieben. Es ergab sich, daß Th 1165 a allgemein pharmakologisch dem Aludrin ^{R} ähnlich und als Sympathomimetikum mit vorwiegender Wirkung auf die adrenergen ß-Rezeptoren zu charakterisieren ist. Th 1165 a zeichnet sich gegenüber Alupent ^{R} durch eine wesentlich stärkere Bronchiolyse aus, es stimuliert bei Bezug auf gleiche Bronchialerweiterung das Herz weniger und wirkt infolgedessen nach überhöhten Dosen auch weniger cardiotoxisch. Die Bronchiolyse hält länger an als Tachykardie und Blutdrucksenkung. Die Veränderungen des

Fettstoffwechsels sind wesentlich geringer als nach Aludrin ^{R}. Ein Nachteil könnte sich durch das langsamere Einsetzen des bronchiolytischen Effektes ergeben.

In einer weiteren Untersuchung der Herstellerfirma über die Toxizität der Substanz bei Ratten wurden vier Gruppen verwendet :

Die erste erhielt 0,5 mg / kg / Tag, im.
die zweite erhielt 5,0 mg/kg / Tag, im.
die dritte erhielt 50 mg / kg / Tag, im. und
die vierte erhielt 150 mg / kg / Tag, im.

und zwar während eines Zeitraumes von 13 Wochen.

Bei histopathologischen Untersuchungen ergaben sich in der höchsten Dosisgruppe Herzmuskelnekrosen, bzw. deren Folgen, Herzmuskelnarben. Als weiterer toxischer Schaden wurden bei zwei weiteren Tieren der gleichen Dosisgruppe Lebernekrosen festgestellt; als nicht eindeutiger toxischer Befund eine schwere interstitielle Nephritis bei einem Tier aus der Gruppe 50 mg/kg/Tag.

Methode

Zur Feststellung der benötigten uteruswirksamen Dosen sowohl von Nylidrin als auch von Th 1165 a wurde an Hand einer Reihe von Vorversuchen diejenige Konzentration ermittelt, bei der sich ein mäßiger inhibitorischer Effekt auf die Uteruskontraktilität zeigt. Da jedoch nicht alle Tiere in gleichem Maße auf diese eine Menge ansprachen, wurde sie als Ausgangsbasis für zwei weitere Konzentrationen genommen, nämlich ein Drittel und das Dreifache dieser Dosis. Dabei ergaben sich folgende Abstufungen :

Dilatol R (Nylidrin)	$0,3 \times 10^{-4}$ g	1×10^{-4} g	3×10^{-4} g	/kg KG
Th 1165 a	$0,26 \times 10^{-6}$ g	$0,8 \times 10^{-6}$ g	$2,4 \times 10^{-6}$ g	/kg KG

Diese verschiedenen Dosen wurden weiteren 15 Ratten mehrmals in unterschiedlicher Reihenfolge nach einem zuvor festgelegten Schema appliziert.

Die Tiere, weiße Ratten eines Inzuchtstammes mit dem Gewicht von 250 bis 350 g, wurden 12 - 15 Stunden vor Versuchsbeginn mit durchschnittlich 1/10 mg Progynon R, gelöst in 1 ml Erdnußöl, vorbehandelt. Zur Narkose wurde den Tieren eine frisch angesetzte 25 %ige Urethanlösung i.p. appliziert, wobei sich die Menge nach dem Gewicht der Tiere richtete (1,0 g/kg KG). Nach etwa einer halben Stunde setzte die Wirkung des Narkosemittels ein, sodaß die Ratten dann auf einen eigens dafür vorgesehenen Tisch geschnallt und mit der Operation begonnen werden konnte. Teilweise mußte die Narkose durch eine zusätzlich über die Schnauze gestülpte, mit Aether getränkte Tüte vertieft werden.

Um die Substanz in den Kreislauf zu bringen, mußte man eine Vene eröffnen, was in folgender Weise geschah :

Die vena jugularis, die sich für diesen Zweck besonders eignete, wurde durch einen paramedianen Halsschnitt und weiteres stumpfes Präparieren freigelegt. Anschließend wurde die inzwischen meist kollabierte Vene mit einer feinen Schere angeschnitten und ein dünner mit heparinisierter physiologischer NaCl-Lösung verbundener Schlauch in das Gefäß eingebunden. Es war darauf zu achten, daß der PVC-Schlauch möglichst nahe am Herz lag.

Nach Verschluß dieser Wunde mußte ein zweiter, etwas dickerer Schlauch in den Uterus eingebunden werden. Zu diesem Zweck wurde durch einen längsgerichteten paravertebralen Schnitt das Abdomen eröffnet. Das freigelegte Uterushorn wurde etwa 1,5 - 2 cm vom Ovar her durch eine Ligatur verschlossen und anschließend der mit NaCl gefüllte PVC-Schlauch dicht am Ovar in das Uterushorn eingebunden. Die Arteria uterina mußte unverletzt und außerhalb der Ligatur bleiben. Danach erfolgte der schichtweise Verschluß des Abdomens.

Die Schläuche wurden nun folgendermaßen an die Apparatur angeschlossen:

Der Schlauch aus dem Uterus führte zu einem Druckrezeptor, der mittels eines mechano-elektrischen Druckwandlers die Wehen auf den Direktschreiber übertrug. Am Druckdom war ein Dreiwegehahn und ein Steigrohr angebracht, mit dem zu Beginn des Versuches der Uterusfüllungsdruck eingestellt wurde. Er betrug etwa 25 cm Wassersäule.

Der andere Schlauch führte ebenfalls über einen Dreiwegehahn zu einer Infusionspumpe, die mit einer in jedem Versuch neu festgelegten Geschwindigkeit eine mit Heparin versetzte Oxytocin-Lösung infundierte. Deren Konzentration betrug 0,5 E/ml, und die Infusionsgeschwindigkeiten lagen zwischen 0,15 und 0,375 ml/h.

Schließlich wurde noch ein EKG abgeleitet (erste Ableitung), das einerseits auf den Direktschreiber, andererseits auf einen Oszillographen und ein elektronisches Zählgerät übertragen wurde. Nachdem diejenige Infusionsgeschwindigkeit gefunden war, die gleichmäßige Wehen bewirkte, was zwischen 1 - 5 Stunden dauerte, konnte mit der Applikation der Substanzen begonnen werden. Nach einem zehnminütigen Vorlauf wurden mit Hilfe des elektronischen Zählers die R-Zacken pro Minute ausgezählt, was der Pulsfrequenz entspricht. Anschließend wurde der Dreiwegehahn umgeschaltet und mit einer Spritze, die von dort bis zur Vene im Schlauch befindliche Oxytocin-Lösung (ca 0,1 ml) herausgesogen. Dann wurde die Substanzmenge eingespritzt und mittels einer hohen Infusionsgeschwindigkeit weiterinfundiert. Im Anschluß wurde erneut die EKG- bzw. Pulszahl gezählt und bis zum Einsetzen erneuter regelmäßiger Wehen gewartet. Nach einem Vorlauf von weiteren zehn Minuten wurde dann die nächste Konzentration in der gleichen Weise geprüft usw.

Auswertung

Die Wirkung beider Substanzen auf die Uterusaktivität in verschiedenen Konzentrationen wurde am Verhalten von Frequenz und Amplituden sowie deren Produkt beurteilt. Für die Auswertung der Effekte wurde die Kontrollaktivität gleich 100 % gesetzt und die Substanzwirkung auf Frequenz, Amplitude und Frequenz x Amplitude in Prozenten angegeben, um vergleichbare Werte zu erhalten. Es besaß nämlich jedes Tier eine eigene Frequenz und Amplitude der Kontrollaktivitäten.

Da die Tiere nicht gleich schwer waren, und somit die Substanzmengen unterschiedlich wirkten, wurden sie auf Gramm der Substanz pro Kilogramm Körpergewicht der Tiere umgerechnet. Aus den sich ergebenden Zahlen wurde jeweils der Mittelwert errechnet, sodaß die drei Konzentrationen folgende Werte hatten :

Dilatol R (Nylidrin)	1,1 x 10^{-4}	3,1 x 10^{-4}	9,5 x 10^{-4}	g / kg KG
Th 1165 a	0,68 x 10^{-6}	2,6 x 10^{-6}	7,8 x 10^{-6}	g / kg KG.

Die Ratten wogen im Mittel 300 $\pm$ 50 g.

Für jede dieser drei Konzentrationen wurden die Mittelwertswirkungskurven aufgestellt :

Die in Prozenten errechneten Mittelwerte für Frequenz, Amplitude und Frequenz x Amplitude wurden in ein Koordinatensystem eingetragen; in der Abszisse stand die Zeit, in der Ordinate die Prozentzahl. Dabei wurden diese drei Größen zwanzig Minuten lang jeweils im Abstand von 5 Minuten gemessen, und die sich im Koordinatensystem ergebenden Punkte durch Geraden verbunden.

Den Wert aus Druckamplitude x Frequenz bezeichnet man nach C a l d e y r o - B a r c i a auch als "Montevideo-Einheit" (ME). Um diesen Wert gesondert darzustellen, wurde eine Dosiswirkungskurve der durchschnittlichen Aktivitäsabnahme innerhalb von zehn Minuten aufgezeichnet.

Die Pulsfrequenz war stets sehr hoch (350 $\pm$ 100) und sehr unterschiedlich, die Änderungen durch die Substanzeinwirkung nur sehr gering. Auf eine kurvenmäßige Darstellung wurde verzichtet, sondern nur eine Aufstellung über die durchschnittliche Änderung bei den verschiedenen Konzentrationen gemacht. Auch hier wurde die Pulsfrequenz vor Applikation der Substanz gleich 100 % gesetzt.

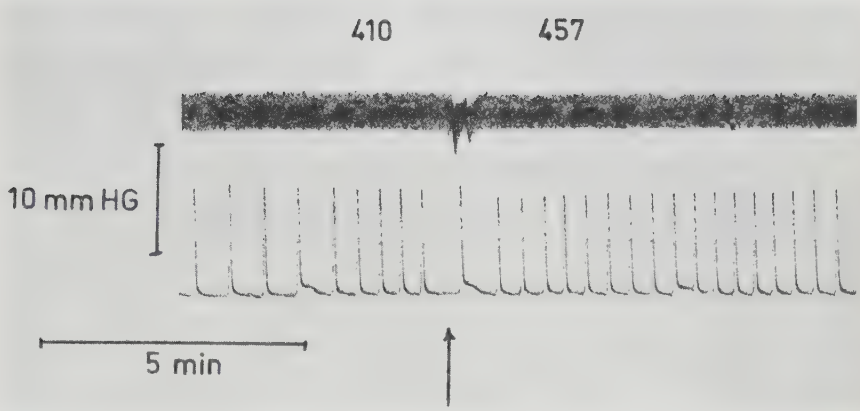


Abb. 1

zeigt die Wehentätigkeit des Uterus (Druckamplitude) bei gleichzeitiger Registrierung der Pulsfrequenz (EKG). Nach einmaliger intravenöser Gabe von Cinnamedrine in einer Konzentration von 6,5 x 10^{-4} g/kg KG läßt sich ein Ansteigen der Pulsfrequenz, jedoch kein eindeutiges Nachlassen der Wehentätigkeit sowohl in Bezug auf Frequenz als auch auf Amplitude, erreichen.

Ergebnisse

Beim weitaus überwiegenden Teil der Versuche kam es bereits durch die mechanische Reizung des Uterus bei der Präparation und dem Auffüllen mit Kochsalzlösung (Dehnung der Uteruswand) zu spontanen und regelmäßigen Wehen; diese konnten für den Versuch jedoch nicht genutzt werden, daß sie spätestens innerhalb einer Stunde sistierten (aktive Anpassung der Uteruswand an das gegebene Volumen, Mosler 1965, 1967, 1968). Es wurde daher mit Hilfe der Oxytocin-Dauerinfusion eine gleichmäßige Wehentätigkeit erzeugt und damit gleichzeitig eine mögliche Wirkung der Urethannarkose auf den Uterus aufgehoben.

Cinnamedrine

Die Substanz Cinnamedrine wurde in England schon 1933 dargestellt. Es handelt sich hierbei, wie man heute weiß, um ein reines ß-adrenerges Sympathomimetikum. Diese Verbindung wurde 1940 von F.H. Schultz zum ersten Mal untersucht. Er beschrieb seine Wirkung auf die glatte Muskulatur wie die von Papaverin und die von Ephedrin.

In einer kleinen Versuchsreihe wurde diese Substanz an sechs nicht schwangeren, östrogenstimulierten Ratten getestet. Die angewandten Konzentrationen bewegten sich zwischen

$$6 \times 10^{-6} \text{ g/kg und } 6 \times 10^{-4} \text{ g/kg KG.}$$

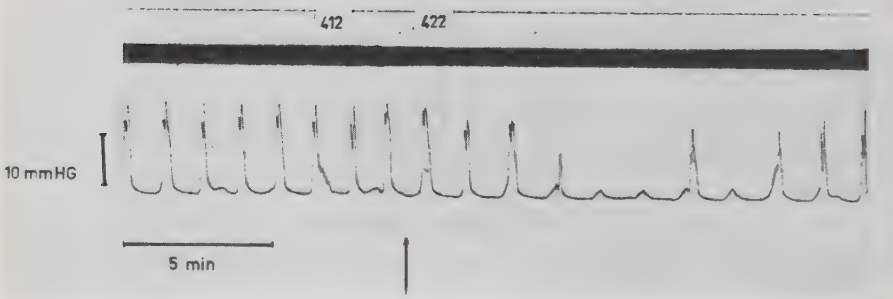
In einem Fall ergab sich ein langsam einsetzender Frequenzrückgang der Wehen. Die Amplituden wurden nicht beeinflußt. Nach 45 Minuten kam es zum völligen Wehenstillstand, der etwa 30 Minuten dauerte. Nach weiteren 15 Minuten war die Ausgangsfrequenz wieder erreicht.

Dieses Ergebnis wurde bei einer Konzentration von 6×10^{-5} g/kg er-

reicht, konnte jedoch, auch bei Anwendung höherer Konzentrationen, nicht wiederholt werden. Noch fraglicher wurde das Ergebnis dadurch, daß eine ähnliche Frequenzab- und zunahme in einem Leerversuch auch festgestellt werden konnte.

Bei den übrigen Versuchen kam es zu keinem eindeutigen tokolytischen Effekt.

Die Pulsfrequenz wurde jedoch immer beeinflußt, und zwar sank sie um ein Geringes ab (Durchschnittlich ca. 1 %).


412
422
10 mmHG
5 min

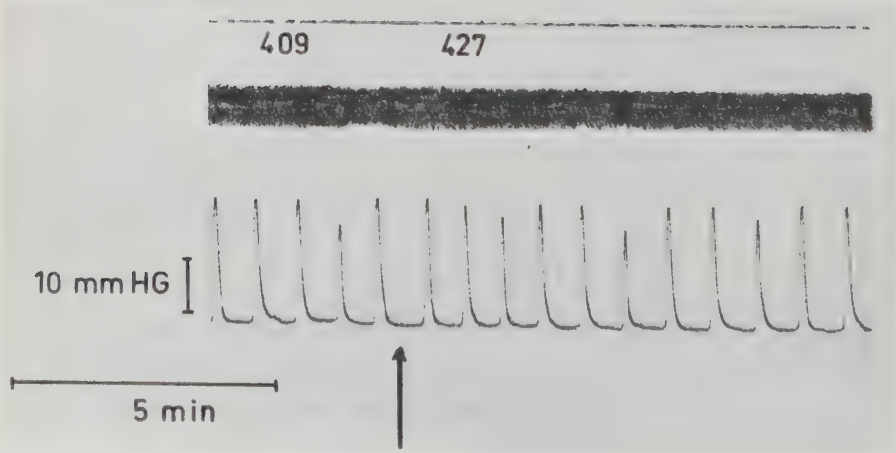

409
427
10 mm HG
5 min

Abb. 2

Wehentätigkeit des Uterus bei gleichzeitiger Registrierung der Pulsfrequenz unter einer Oxytocindauerinfusion. Nach einmaliger intravenöser Gabe von $1,1 \times 10^{-4}$ g/kg KG Nylidrin zeigt sich eine geringe Steigerung der Pulsfrequenz, aber keine Wirkung auf die Uterustätigkeit.

Abb. 3

Wehentätigkeit des Uterus bei gleichzeitiger Registrierung der Pulsfrequenz unter einer Oxytocindauerinfusion. Eine einmalige intravenöse Applikation von $0,86 \times 10^{-6}$ g/kg KG Th 1165 a, also etwa ein Hundertstel der Nylidrinmenge, bewirkt eine etwas größere Pulsfrequenzsteigerung als bei Abb. 2, auf die Wehen hat diese Konzentration jedoch ebenfalls noch keinen merklichen Einfluß.

Dilatol ^{R} (Nylidrin)
Wirkung auf den Uterus

Die uterusrelaxierende Wirkung von Dilatol zeigte ein sehr unterschiedliches Verhalten. So war der Einfluß sowohl auf Frequenz als auch auf Amplitude nicht eindeutig abhängig von der Konzentration der injizierten Substanz. Teilweise kam es zu einer nur schwachen Tokolyse, teilweise bewirkte die Injektion sogar noch eine Steigerung der "activity" (Angabe in ME).

Dosis : $1,1 \times 10^{-4}$ g/kg KG. Siehe Tabelle 1

Frequenz

Bei obengenannter Konzentration konnte man nur sehr geringe Effekte verzeichnen, die überdies durch die große Streubreite noch unzuverlässiger wurden. So spiegelt die durchschnittliche Restaktivität der Frequenz in den ersten fünf Minuten von 99 %, d.h. ein Nachlassen der Frequenz um 1 %, den wahren Sachverhalt nicht ganz wieder. Von den insgesamt 18 Versuchen mit dieser Konzentration wurde in vier Fällen überhaupt kein Einfluß auf die Wehentätigkeit und damit auch auf die Frequenz ausgeübt.

In vier Fällen führte die Applikation sogar zu einer Steigerung der Frequenz um 15 %, allerdings nur innerhalb der ersten fünf Minuten. Daraus erklärt sich auch der geringe durchschnittliche Einfluß von Nylidrin während dieser Zeit.

Da nicht alle Rattenuteri mit ihrer Wehenfrequenz gleich innerhalb der ersten 5 - 10 Minuten ansprachen, andere nach 10 Minuten die

Ausgangsaktivität schon wieder erreicht hatten, ergab sich, daß bei dieser Versuchsreihe von 18 Fällen in den ersten fünf Minuten nur bei v i e r ein tokolytischer Erfolg zu verzeichnen war. Ähnlich verhielt es sich nach 10 Minuten (sechsmal Tokolyse) und nach 15 Minuten (sechsmal Tokolyse). Über den gesamten Zeitraum gesehen konnte die Frequenz in 10 Fällen herabgedrückt werden. Zwischen der zehnten und fünfzehnten Minute trat der größte tokolytische Effekt ein.

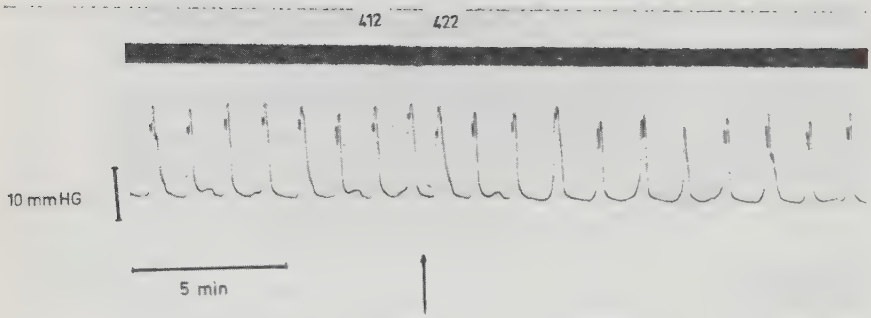
Amplitude

Im Gegensatz zur Beeinflussung der Frequenz stehen die Änderungen der Amplituden. Allgemein ist die Wirkung auf die Amplitude größer als auf die Frequenz. Ferner tritt das Wirkungsoptimum schon während der ersten fünf Minuten ein, um zwischen der zehnten und fünfzehnten Minute wieder nahe an die Ausgangsgröße heranzukommen.

Die Wirkung auf die Amplitude setzt also früher ein als diejenige auf die Frequenz, hält aber nicht so lange an.

Was die Wirkungsbreite angeht, so wurden bei über der Hälfte der Fälle keinerlei Effekte beobachtet.

Die Amplitude läßt sich demnach schwerer beeinflussen, da, wie oben schon erwähnt, in 10 von 18 Fällen k e i n e Reaktion auftrat, bei der Frequenz dagegen nur in 4. Ein Blick auf die Einzelversuche korrigiert dieses Bild allerdings in soweit, daß eine Frequenzsteigerung ebenfalls als ein Effekt verzeichnet wurde.


412
422
10 mmHG
5 min

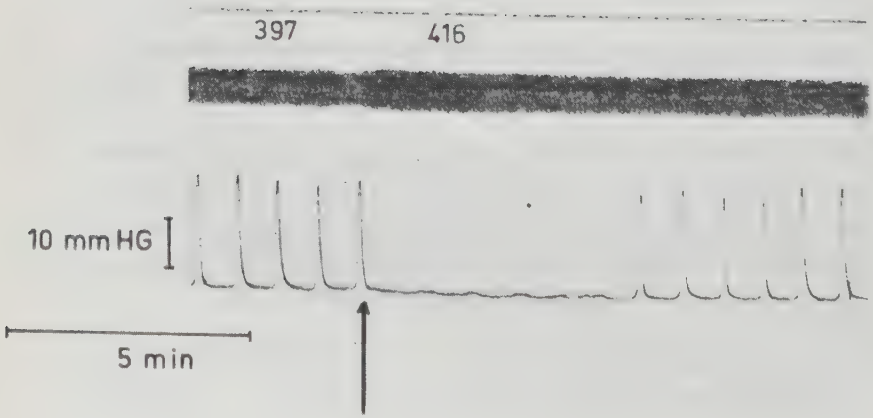

397
416
10 mmHG
5 min

Abb. 4

Wehentätigkeit des Uterus bei gleichzeitiger Registrierung der Pulsfrequenz unter einer Oxytocindauerinfusion.
Nach einmaliger intravenöser Gabe von $3,1 \times 10^{-4}$ g/kg KG Nylidrin ergibt sich eine Steigerung der Pulsfrequenz. Die Wehentätigkeit geht zurück, ohne jedoch völlig auszusetzen.

Abb. 5

Wehentätigkeit des Uterus bei gleichzeitiger Registrierung der Pulsfrequenz unter einer Oxytocindauerinfusion.
Nach einmaliger intravenöser Gabe von $2,6 \times 10^{-6}$ g/kg KG Th 1165 a kommt es zu einem Ansteigen der Pulsfrequenz und zu einem schlagartigen Sistieren der Wehentätigkeit. Nach fünf Minuten setzt die Wehentätigkeit regelmäßig in gleicher Stärke wie vor der Injektion wieder ein.

Frequenz x Amplitude

Multipliziert man die beiden Größen Frequenz und Amplitude miteinander, so erhält man einen Wert, der als Montevideo-Einheit bezeichnet wird (Caldeyro-Barcia).

Hier zeigt sich, wie bei der Einzelbetrachtung von Frequenz und Amplitude, zwischen der fünfzehnten und zwanzigsten Minute ein Wiedererreichen der Ursprungsaktivität. Das Optimum der Wirkung tritt zwischen fünfter und zehnter Minute ein.

Tabelle 1

Dilatol R		0 - 5	5 - 10	10 - 15	15 - 20 Min.
Dosis: $1,1 \times 10^{-4}$ g/kg KG	F	99 %	90 %	88 %	100 %
Zahl der Versuche : 18	A	87 %	88 %	94 %	100 %
Vorlauf : 100 %	F x A	88 %	80 %	84 %	100 %

Dosis : $3,1 \times 10^{-4}$ g/kg KG siehe Tabelle 2

Frequenz

Bei der nächsthöheren Konzentration konnte man insgesamt eine bessere Wirkung erkennen :
Von insgesamt 24 Versuchen wurde nur bei zweien k e i n e Wirkung erzielt, bei weiteren zwei kam es zwischen zehnter und fünfzehnter Minute zu einem völligen Sistieren der Wehentätigkeit.

Wie bei der ersten Konzentration steigerte sich auch hier die Frequenz, und zwar in einem Viertel der Fälle. Einmal betrug der Anstieg sogar 33 % des Ausgangswertes. Der Scheitelpunkt der Dosiswirkungskurve verschob sich in das zweite Viertel des gemessenen Zeitraums und war mit 28 % deutlich höher als bei Dosis I. Die erhöhte Wirkung manifestierte sich außerdem noch durch ein langsameres Erreichen der Ausgangsfrequenz.

Amplitude

In 50 % der Fälle konnte Nylidrin in dieser Konzentration überhaupt keinen Einfluß auf die Amplitude nehmen.
In einem Fall wurde die Amplitude um 4 % des Ausgangswertes gesteigert. So konnte von den 24 Versuchen nur bei 11 eine Minderung der Amplitudenhöhe erreicht werden.

Gegenüber der Konzentration von $1,1 \times 10^{-4}$ g/kg trat eine Verlängerung der Wirkungszeit ein - noch deutlicher als bei der Frequenz. Einmal wurde z.B. die Amplitudenhöhe derart herabgedrückt, daß nach 20 Minuten noch immer ein Defizit von 80 % vorlag.

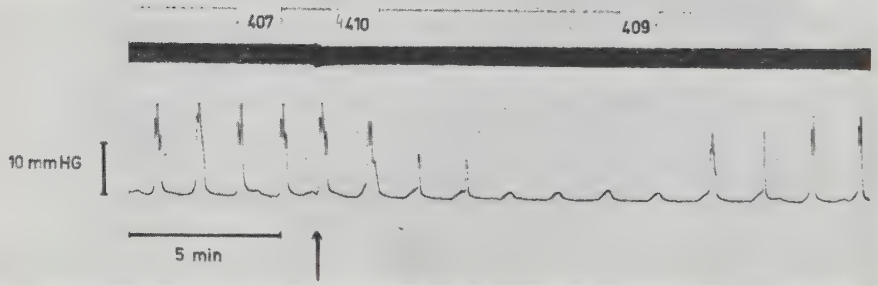
Frequenz x Amplitude

Multipliziert man nun die Frequenz mit der Amplitude, so ergeben sich ähnliche Verhältnisse wie bei den einzelnen Faktoren; die Wirkung ist insgesamt besser als bei der vorigen Konzentration;

Das Optimum fällt in das zweite Viertel,
die Tokolyse hält länger an.

Tabelle 2

Dilatol^R		0-5	5-10	10-15	15-20 Min.
Dosis: $3,1 \times 10^{-4}$ g/kg	F	90 %	72 %	81 %	98 %
Zahl d. Versuche : 24	A	73 %	63 %	69 %	76 %
Vorlauf : 100 %	F x A	75 %	57 %	62 %	79 %


407
410
409
10 mm HG
5 min

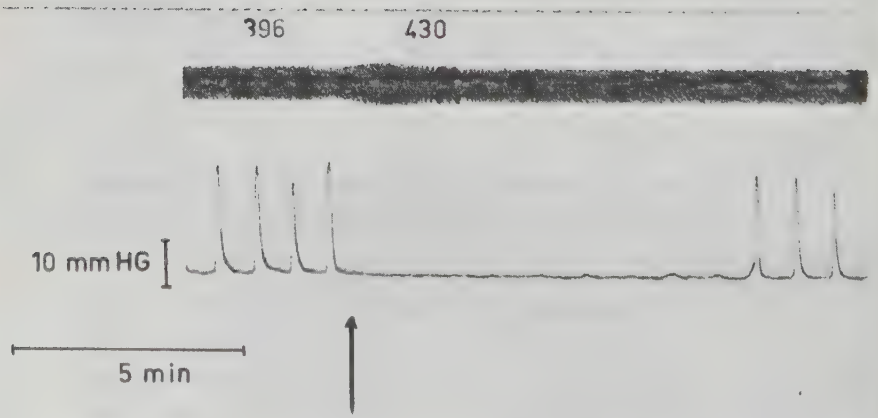

396
430
10 mm HG
5 min

Abb. 6

Wehentätigkeit des Uterus bei gleichzeitiger Registrierung der Pulsfrequenz unter einer Oxytocindauerinfusion.
Eine einmalige intravenöse Injektion von $9,4 \times 10^{-4}$ g/kg/KG Nylidrin bewirkt eine leichte Pulsfrequenzsteigerung. Die Uterusaktivität nimmt allmählich ab. Die Frequenz bleibt erhalten und die Ausgangsaktivität wird stufenweise wieder erreicht (nach ca. 12 Minuten).

Abb. 7

Wehentätigkeit des Uterus bei gleichzeitiger Registrierung der Pulsfrequenz unter einer Oxytocindauerinfusion.
Ein vollständiges Sistieren der Wehentätigkeit über 8 Minuten wird durch eine einmalige intravenöse Gabe von $7,8 \times 10^{-6}$ g/kg KG Th 1165 a erreicht. Die Pulsfrequenz steigt dabei etwa um ein Zehntel an.

Dosis : $9,4 \times 10^{-4}$ g/kg KG. Siehe Tabelle 3

Frequenz

Bei der letzten Konzentration von durchschnittlich $9,4 \times 10^{-4}$ g/kg KG tritt die Frequenzsteigerung deutlich in den Vordergrund. Dadurch ergibt sich ein Durchschnittswert, der 2 % über der Ausgangsfrequenz liegt. Teilweise wurde die Frequenz sogar um 50 % gesteigert, allerdings immer nur während der ersten fünf Minuten. Zwischen fünfter und zehnter Minute wurde die Ausgangsfrequenz wieder erreicht, von den insgesamt 22 Versuchen verhielt sich der Uterus in zwei Fällen völlig indifferent.

Eine Abnahme der Frequenz konnte nur achtmal bewirkt werden. Das Wirkungsoptimum liegt bei dieser Konzentration zwischen fünfter und zehnter Minute.

Im Durchschnitt ist die Abnahme der Frequenz geringer als bei der vorausgegangenen Versuchsreihe, steigt jedoch im letzten Viertel der Zeit nicht mehr so nahe an die Ausgangsfrequenz heran, sodaß sich hier eine bessere Wirkung als bei voriger Konzentration abzeichnet.

Amplitude

Auf die Applikation von Nylidrin sprach die Amplitude in 10 von 22 Fällen, d.h. bei knapp der Hälfte, nicht an.

Eine Steigerung konnte zweimal erzielt werden, wobei sich diese sogar noch über das zweite Viertel hin ausdehnte. Es bleibt also eine Restanzahl von 10 Versuchen, die auf Nylidringaben mit einer Verkleinerung der Amplitude reagierten; die Ausgangsgröße wurde im Gegensatz zu voriger Konzentration schon früher wieder erreicht.

Frequenz x Amplitude

Errechnet man das Produkt aus Frequenz und Amplitude, werden wie-

derum gegensätzliche Wirkungen deutlich. Wie schon oben bei der Amplitude beschrieben, kommt es bei knapp der Hälfte auch hier zu einem Anstieg von teilweise 50 %. Zweimal zeigt sich das Produkt unbeeinflußt. Es verbleiben 10 Versuche, bei denen die Uterusaktivität z.T. bis auf 3 % des Ausgangswertes gedämpft wurde. Die Durchschnittswerte liegen alle höher als bei voriger Konzentration.

Tabelle 3 :

Dilatol^{R}		0-5	5-10	10-15	15-20 Min.
Dosis: 9,4 x 10^{-4} g/kg	F	102 %	83 %	87 %	90 %
Zahl d.Versuche: 22	A	71 %	68 %	77 %	85 %
Vorlauf: 100 %	F x A	80 %	62 %	64 %	79 %

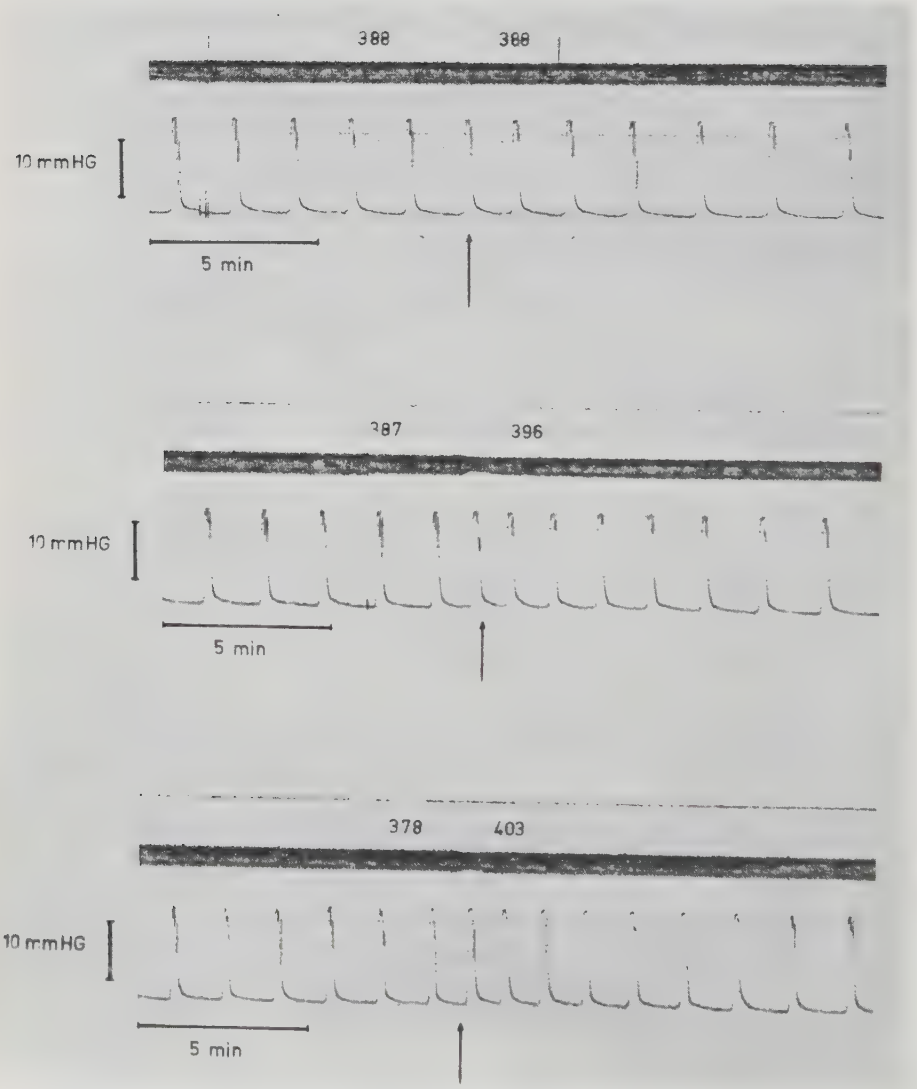

388
388
10 mmHG
5 min
387
396
10 mmHG
5 min
378
403
10 mmHG
5 min

Abb. 18

Wehentätigkeit des Rattenuterus bei gleichzeitiger Registrierung der Pulsfrequenz unter Oxytocindauerinfusion.
Die Abbildung zeigt bei Applikation von Nylidrin in steigenden Konzentrationen (C_1, C_2, C_3) kein Nachlassen der Wehentätigkeit, sondern die Frequenz nimmt sogar noch zu.

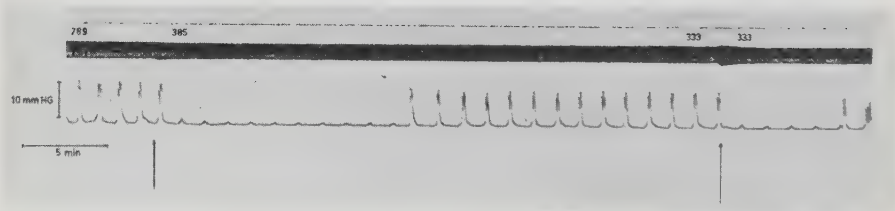


Abb. 14

Wehentätigkeit des Rattenuterus bei gleichzeitiger Registrierung der Pulsfrequenz unter einer Oxytocindauerinfusion.
Die Abbildung zeigt eine zweimalige Gabe von Nylidrin in gleicher Konzentration. Es erweist sich, daß die Wirkung mit der Dauer des Versuches abnimmt.

Dosiswirkungskurve (Abb. 16)

Um einen Überblick zu bekommen, soll die Abnahme des Produktes Frequenz x Amplitude vom Ausgangswert in Prozenten aufgezeichnet werden, und zwar in Abhängigkeit von der zugeführten Konzentration von Nylidrin. Es wurde dabei von jeder der drei Konzentrationen die durchschnittliche Änderung während eines Zeitraumes von 10 Minuten in die Ordinate eingetragen, auf die Abszisse dagegen die drei Konzentrationen. Die sich ergebenden Punkte wurden durch eine Kurve verbunden, um annähernd genaue Zwischenwerte zu erhalten. Deutlich kann man nun noch einmal erkennen, daß aus einer Steigerung der Konzentration von Nylidrin keine Steigerung der Wirkung resultiert. Die höchste Konzentration von $9,4 \times 10^{-4}$ g/kg KG ist sogar noch weniger wirksam als $3,1 \times 10^{-4}$ g/kg.

Da gelegentlich dem Versuchstier die gleiche Konzentration von Nylidrin mehrmals appliziert wurde, konnte noch ein besonderes Phänomen beobachtet werden:

Die Abnahme der Wirkung bei laufendem Versuch.

So ergab sich zu Beginn des Versuches auf Nylidringaben von $9,4 \times 10^{-4}$ g/kg eine deutlich tokolytische Wirkung. Eine Stunde später ließ sie sich am selben Tier nicht mehr wiederholen.
Ferner sei noch vermerkt, daß es ohne Oxytocin-Dauertropf (Spontanwehen) von 10 Fällen neunmal zu einer Tokolyse kam. Die Mengen wurden jedoch jeweils zu Anfang des Versuches appliziert.

Pulsfrequenz

Die Pulsfrequenz wurde vor der Injektion, eine Minute danach und 10-30 Minuten später nochmals gemessen. Dabei fällt der Wert nach einer

Minute immer mit dem Wirkungseintritt (Frequenz x Amplitude) von Nylidrin auf den Uterus zusammen; der nach 10-30 Minuten in die Zeit, in der sich die Uterustätigkeit gerade wieder voll normalisiert hat.

Es wurde nach einer Minute bei allen drei Konzentrationen eine Pulssteigerung festgestellt, die sich im Durchschnitt bei den verschiedenen Konzentrationen nur sehr wenig voneinander unterschied:

C_1 ergab eine durchschnittliche Steigerung um 1 % - C_2 um 3 % und C_3 um 4 %.

Die größte Pulssteigerung betrug 10 %; in einem Fall wurde sogar eine Abnahme um 2 % gemessen.

Betrachtet man die Pulsfrequenz nach ca 20 Minuten, so zeigt sich ein umgekehrt proportionales Verhältnis zur Konzentration, d.h. bei niedriger Konzentration ergab sich eine erhöhte Pulsfrequenz, bei hoher eine erniedrigte. Im einzelnen entfielen auf die drei Konzentrationen folgende Durchschnittswerte bei Zugrundelegen von 100 % als Ausgangswert:

$C_1 = 102\ \%$ $C_2 = 100\ \%$ $C_3 = 98\ \%$.

Th 1165 a

Wirkung auf den Uterus

Bei der Testsubstanz Th 1165 a liegen die Dosen, mit denen eine Tokolyse erreicht werden kann, schon von vornherein um mehr als das Hundertfache niedriger. Dementsprechend beträgt hier die niedrigste Konzentration im Durchschnitt $0,86 \times 10^{-6}$ g/kg. Hierbei ist schon eine deutliche Änderung der Uterusaktivität festzustellen.

Dosis : $0,86 \times 10^{-6}$ g/kg KG. siehe Tabelle 4

Frequenz

In den ersten fünf Minuten läßt die Frequenz um durchschnittlich 20 % nach. Die größte Abnahme beträgt 75 %. Von den insgesamt 12 Versuchen ändert sie sich bei vieren nicht.
Überhaupt kein Effekt auf die Frequenz ist also bei einem Drittel festzustellen, zu einer Steigerung kam es hier in keinem einzigen Fall.

Amplitude

Auch die Wirkung auf die Amplitude war, wie aus der Tabelle hervorgeht, mit einer durchschnittlichen Abnahme von 15 % in den ersten fünf Minuten doch recht deutlich. Der Ausgangswert wurde im Vergleich zur Frequenz in der ersten Hälfte des gemessenen Zeitraumes nicht so weit herabgedrückt, hielt sich dafür aber länger niedrig. Jedoch auch hier wurde die Ursprungsgröße der Amplitude im letzten Viertel wieder erreicht.

Die Streubreite der Amplitudenabnahme war während der ersten fünf Minuten recht klein, wenn auch in einem Fall eine Abnahme von 90 % erreicht wurde; der nächstniedrige Wert betrug jedoch erst wieder 11 %. Nur in zwei Fällen konnte die Amplitude nicht herabgedrückt werden.

Frequenz x Amplitude

Betrachtet man wieder das Produkt aus Amplitude und Frequenz, so zeigt sich, daß bei j e d e m Versuch eine Tokolyse erreicht wurde :
Entweder wurden Amplitude oder Frequenz oder - in der Überzahl - beide beeinflußt.
Auch hier bestand die größte Wirkung während der ersten fünf Minuten; im letzten Viertel wurde die Ausgangsaktivität wieder erreicht.

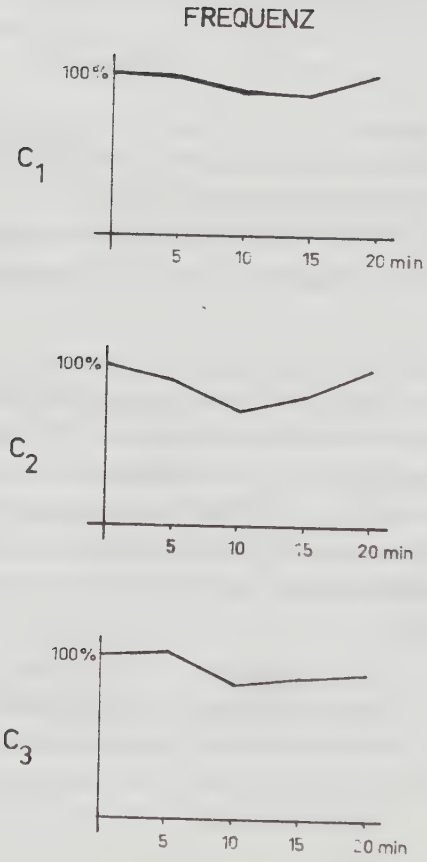


Abb. 8

Vergleichende grafische Darstellung der Mittelwerte der Wehenfrequenz in Prozenten unter der Einwirkung der Substanz Nylidrin (Dilatol ^{R}).

$C_1 = 1,1 \times 10^{-4}$ g/kg KG

$C_2 = 3,1 \times 10^{-4}$ g/kg KG

$C_3 = 9,4 \times 10^{-4}$ g/kg KG

Es kann von C_1 bis zu C_3 keine Wirkungszunahme konstatiert werden.

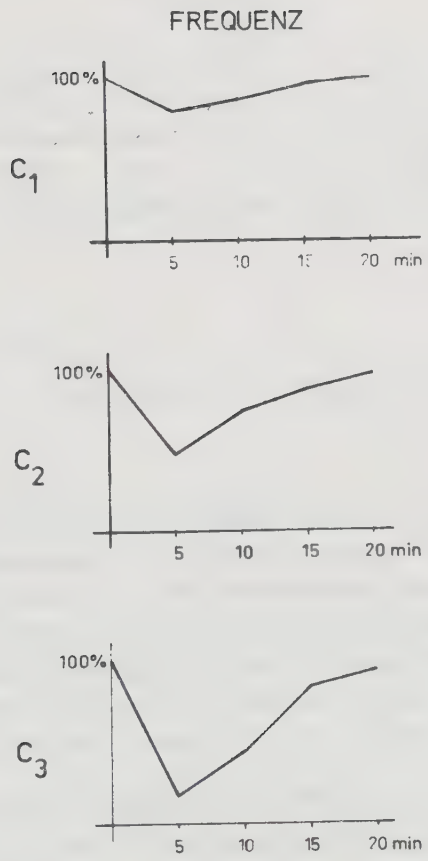


Abb. 9

Vergleichende grafische Darstellung der Mittelwerte der Wehenfrequenz in Prozenten unter der Einwirkung der Substanz Th 1165 a.

$C_1 = 0,86 \times 10^{-6}$ g/kg KG

$C_2 = 2,6 \times 10^{-6}$ g/kg KG

$C_3 = 7,8 \times 10^{-6}$ g/kg KG

Eine deutliche Wirkungszunahme von Th 1165 a läßt sich von der niedrigsten zur höchsten Konzentration aufzeigen.

Tabelle 4

Th 1165 a		0-5	5-10	10-15	15-20 Min
Dosis: $0,86 \times 10^{-6}$ g/kg	F	80 %	87 %	96 %	100 %
Zahl d. Versuche: 12	A	85 %	90 %	93 %	100 %
Vorlauf: 100 %	F x A	75 %	78 %	89 %	100 %

Dosis : $2,6 \times 10^{-6}$ g/kg KG. siehe Tabelle 5

Frequenz

Beim Übergang von voriger Konzentration zu dieser ($2,6 \times 10^{-6}$ g/kg KG) kommt es zu einem beträchtlichen Wirkungsanstieg. Er dokumentiert sich in einem Frequenzabfall während der ersten fünf Minuten um durchschnittlich 52 %; das sind 32 % mehr als bei $C_1 = 0,86 \times 10^{-6}$ g/kg. Die Wirkung läßt allerdings rasch nach, und im letzten Viertel des gemessenen Zeitraumes beträgt der Unterschied zur Ausgangsfrequenz nur noch 2 %. Diese wurde im Durchschnitt nicht mehr erreicht.

Weiterhin bemerkenswert ist die Feststellung, daß bei den 20 Versuchen kein einziges Mal die Frequenz unbeeinflußt blieb. In vier Fällen kam es fünf Minuten lang sogar zu einer völligen Unterdrückung der Wehen.

Amplitude

Nicht nur bei der Frequenz, sondern auch bei der Amplitude zeigt sich ein deutlicher tokolytischer Effekt. Er übertrifft den der Frequenz in den ersten fünf Minuten sogar noch um 13 %. Allerdings geht der beschleunigte Anstieg der Dosiswirkungskurve mit einem ebenso schnellen Abfall einher.

Viermal wurde ein v ö l l i g e r Ausfall der Amplitude beobachtet;

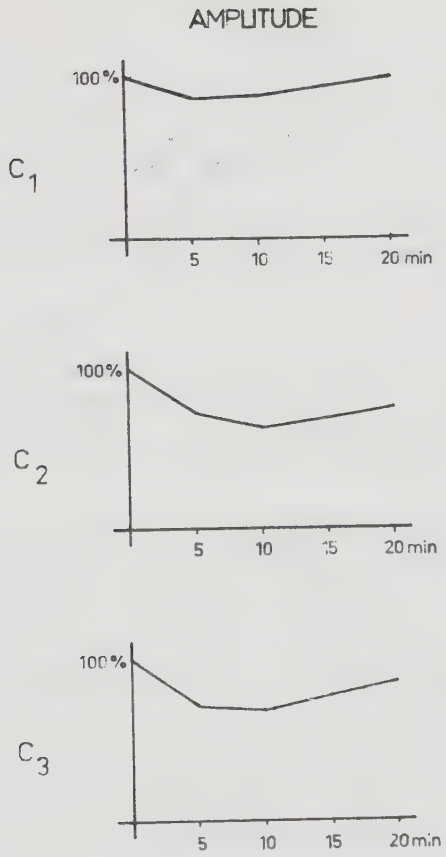


Abb. 10

Vergleichende grafische Darstellung der Mittelwerte der Wehenamplituden in Prozenten unter der Einwirkung von Nylidrin.

$C_1 = 1,1 \times 10^{-4}$ g/kg KG

$C_2 = 3,1 \times 10^{-4}$ g/kg KG

$C_3 = 9,4 \times 10^{-4}$ g/kg KG

Eine Wirkungszunahme von C_1 zu C_2 ist zu beobachten, die sich durch eine höhere Konzentration jedoch nicht steigern läßt.

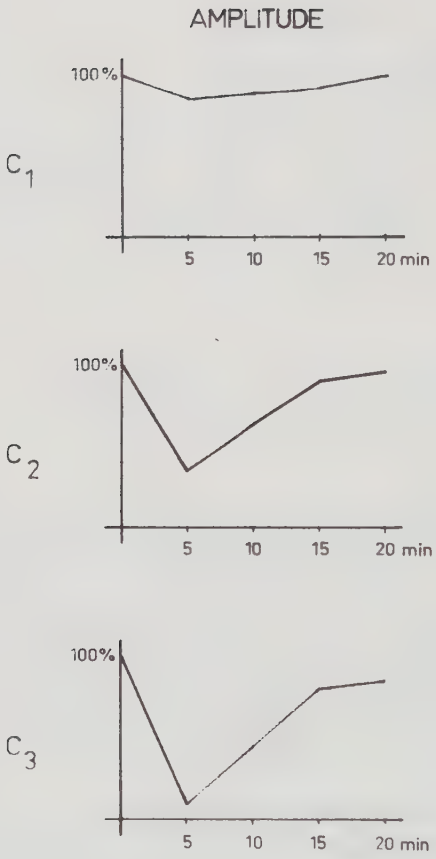


Abb. 11

Vergleichende grafische Darstellung der Mittelwerte der Wehenamplituden in Prozenten unter der Einwirkung von Th 1165 a.

$C_1 = 0,86 \times 10^{-6}$ g/kg KG

$C_2 = 2,6 \times 10^{-6}$ g/kg KG

$C_3 = 7,8 \times 10^{-6}$ g/kg KG

Sprunghafte Steigerung der Wirkung von C_1 zu C_3, wobei nach 20 Minuten die Ausgangswerte fast wieder erreicht werden.

dennoch ist die Streubreite mit nur 4 % Rückgang der Amplitudenhöhe in einem Fall beträchtlich größer als bei der Frequenz. Denn diese weist als kleinste Abnahme einen Wert von 25 % auf.
Wenn auch die Wirkung auf die Amplitude im Durchschnitt größer erscheint als auf die Frequenz, so verhält sie sich doch unberechenbarer und weniger konstant.

Frequenz x Amplitude

Das Produkt der beiden Faktoren Amplitude und Frequenz ergibt eine durchschnittliche Aktivitätsabnahme von 78 % - verglichen mit der niedrigeren Konzentration eine Erhöhung der Dosiswirkungskurve um über 50 %.

Das Optimum der Tokolyse liegt im Bereich der ersten 5 Minuten. Die Ausgangsaktivität wird in dem gemessenen Zeitraum nicht mehr erreicht, sondern bleibt um durchschnittlich 9 % darunter.
Auch hier konnte in vier Fällen fünf Minuten lang die Aktivität völlig unterdrückt werden - die geringste Wirkung war eine Abnahme um 28 %.

Bei dieser Konzentration ist also schon eine drastische Ruhigstellung des Uterus zu erreichen, wobei sich diese Tokolyse immer sowohl auf Frequenz als auch auf Amplitude und damit auch auf das Produkt der beiden stützt. Bei den zwanzig Versuchen gab es nicht einen einzigen Versager.

Tabelle 5

Th 1165 a		0-5	5-10	10-15	15-20 Min.
Dosis: $2,6 \times 10^{-6}$ g/kg	F	48 %	74 %	88 %	98 %
Zahl d. Versuche: 20	A	35 %	64 %	91 %	97 %
Vorlauf: 100 %	F x A	22 %	51 %	81 %	91 %

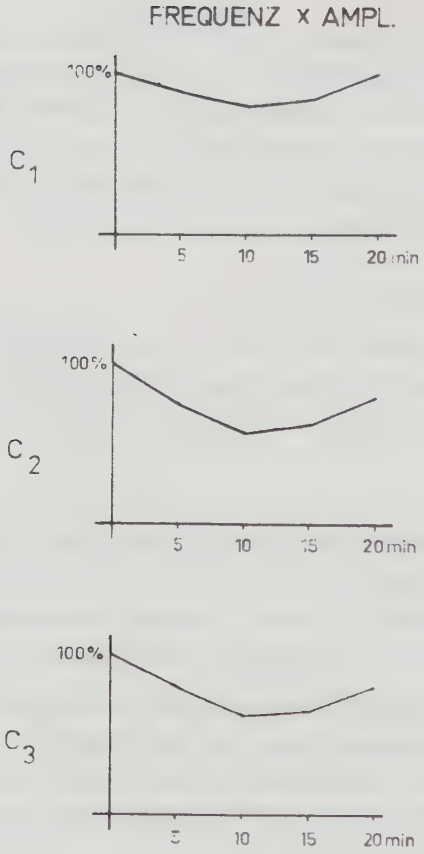


Abb. 12

Vergleichende grafische Darstellung der Mittelwerte des Produktes F r e q u e n z x A m p l i t u d e (Montevideo-Einheiten) unter Nylidrineinwirkung.

$C_1 = 1,1 \times 10^{-4}$ g/kg KG

$C_2 = 3,1 \times 10^{-4}$ g/kg KG

$C_3 = 9,4 \times 10^{-4}$ g/kg KG

Eine Konzentrationssteigerung von C_2 zu C_3 wird nicht mit einer Wirkungssteigerung beantwortet.

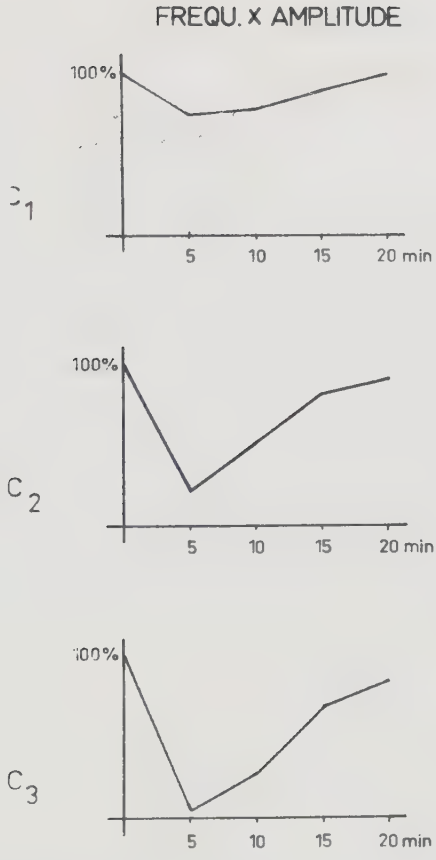


Abb. 13

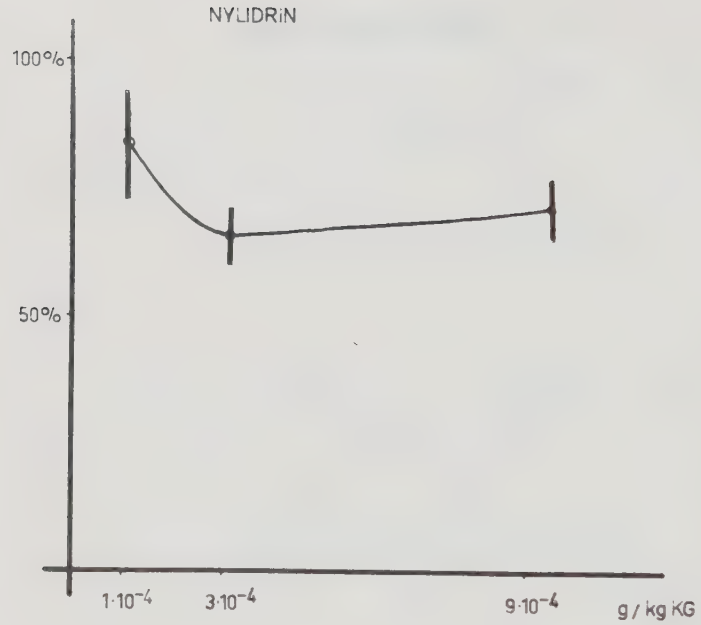
Vergleichende grafische Darstellung der Mittelwerte des Produktes Frequenz x Amplitude (Montevideo-Einheiten) unter Th 1165 a Einwirkung.

$C_1 = 0,86 \times 10^{-6}$ g/kg KG

$C_2 = 2,6 \times 10^{-6}$ g/kg KG

$C_3 = 7,8 \times 10^{-6}$ g/kg KG

Eine Steigerung der Konzentration bewirkt ein sprunghaftes Absinken der Uterusaktivität; bei C_3 wird nach 5 Minuten fast der Nullpunkt erreicht.


NYLIDRIN
100%
50%
1·10⁻⁴
3·10⁻⁴
9·10⁻⁴
g / kg KG

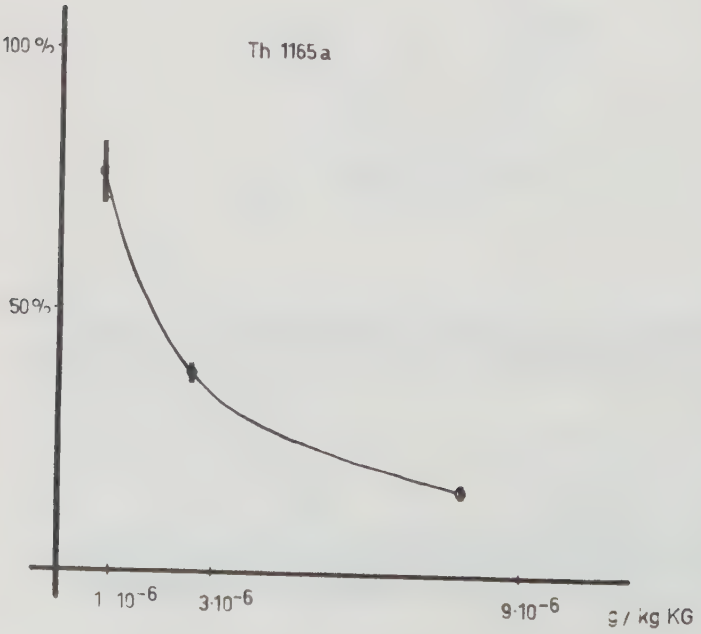

100 %
Th 1165a
50%
1 10⁻⁶
3·10⁻⁶
9·10⁻⁶
g / kg KG

Abb. 16

Grafische Darstellung des Produktes Amplitude x Kontraktionen pro 10 Minuten (= Uterusaktivität) in Prozenten bei folgenden drei Konzentrationen von Nylidrin:
$C_1 = 1,1 \times 10^{-4}$, $C_2 = 3,1 \times 10^{-4}$, $C_3 = 9,4 \times 10^{-4}$ g/kg KG.
Die Kurve zeigt deutlich eine Zunahme der Wirkung beim Übergang von C_1 zu C_2 ; bei weiterer Erhöhung der Konzentration resultiert jedoch keine Steigerung der Wirkung, sondern sogar eine Abnahme.

Abb. 17

Unter denselben Voraussetzungen wie oben wurde eine Kurve für die drei Konzentrationen von Th 1165 a aufgestellt :
$C_1 = 0,86 \times 10^{-6}$, $C_2 = 2,6 \times 10^{-6}$, $C_3 = 7,8 \times 10^{-6}$ g/kg KG.
Hier zeigt sich bei erhöhter Konzentration eindeutig eine Vergrößerung der Wirkung, wobei die Uterusaktivität bei C_3 nur noch 15 % des Ausgangswertes beträgt.

Dosis : $7,8 \times 10^{-6}$ g/kg KG. siehe Tabelle 6

Frequenz

Bei der dritten Konzentration von $7,8 \times 10^{-6}$ g/kg KG ist während der ersten fünf Minuten noch ein weiterer Anstieg der Dosiswirkungskurve gegenüber $C_2 = 2,6 \times 10^{-6}$ g/kg KG festzustellen. So wurde die Frequenz im ersten Viertel des gemessenen Zeitraumes durchschnittlich um 83 % erniedrigt. Völlig unterdrückt wurde sie von den 15 Versuchen sogar in neun Fällen, wobei sich der völlige Wehenstillstand dreimal auch noch über die folgenden fünf Minuten ausdehnte. Charakteristisch war wiederum die kurze Erholungspause; nach 20 Minuten betrug die durchschnittliche Frequenzminderung nur noch 6 %. Dabei wurde in einem Fall der Ausgangswert um 40 % übertroffen.

Amplitude

Die Amplitude wurde entsprechend ebenfalls achtmal unterdrückt, wobei sich dieser Effekt in drei Fällen auch über die folgenden fünf Minuten ausdehnte.
Die Abnahme der Amplitudengröße vom Ausgangswert war, mit Ausnahme innerhalb des zweiten Viertels, deutlich stärker als die der Frequenz. So betrug in den ersten fünf Minuten die durchschnittliche Abnahme der Amplitude 91 %. Der geringste Effekt lag bei 43 % Amplitudenminderung.

Bei der Hälfte der Versuche war nach 20 Minuten die Ausgangsgröße wieder erreicht.
Wie bei voriger Konzentration konnte man auch hier immer einen Effekt verzeichnen.

Frequenz x Amplitude

Das Produkt von Frequenz und Amplitude ergab in den ersten fünf Minuten eine durchschnittliche Abnahme der Uterusaktivität um 95 %. Von den 15 Versuchen wurde in neun Fällen die Tätigkeit völlig ge-

bremst.
Die geringste Wirkung manifestierte sich immer noch in einem Anstieg der Dosiswirkungskurve auf 63 %.
Auch hier stiegen die Werte wieder schnell an, um nach 20 Minuten durchschnittlich 84 % der Ausgangsaktivität zu erreichen.
Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen der vorangegangenen Konzentrationen, so fällt die Verschiebung des Wirkungsoptimums von Frequenz zu Amplitude bei steigenden Konzentrationen auf:

Bei niedriger Konzentration war die Wirkung auf die Frequenz ausgeprägter als auf die Amplitude - bei der höchsten Konzentration auf die Amplitude deutlicher als auf die Frequenz.

Tabelle 6

Th 1165 a		0-5	5-10	10-15	15-20 Min.
Dosis: $7,8 \times 10^{-6}$ g/kg	F	17 %	44 %	83 %	94 %
Zahl d.Versuche: 15	A	9 %	45 %	80 %	86 %
Vorlauf: 100 %	F x A	5 %	28 %	68 %	84 %

Wird die Abnahme der Aktivität (F x A) innerhalb von 10 Minuten in Abhängigkeit zur Konzentration gebracht und in ein Schaubild eingetragen, zeigt sich deutlich die krasse Überlegenheit von Th 1165 a gegenüber Nylidrin.

Bei Th 1165 a zeigt sich ein proportionales Verhältnis zwischen Konzentration und Wirkung: Je stärker die Konzentration, desto höher die Wirkung.

Im Gegensatz dazu ließ sich bei Nylidrin kein proportionales Verhältnis von Dosis zu Wirkung aufzeigen; von der ersten zur zweiten Konzentration steigt die Wirkung, fällt jedoch trotz Erhöhung auf C_3 wieder ab.

Bei den Versuchen konnte noch ein weiteres Phänomen beobachtet werden:
Wie schon oben angegeben, verlor Th 1165 a im Laufe des Versuches nicht an Wirksamkeit. Applizierte man aber Th 1165 a, gab nach Rückkehr zur Ursprungsaktivität Nylidrin und anschließend wieder Th 1165 a, so ergab sich ein wesentlich geringerer Effekt als vorher. Da sich dieser Versuch auch erfolgreich wiederholen ließ, scheint Nylidrin die Wirkung von Th 1165 a zu beeinträchtigen.

Nach einer Refraktärzeit von etwa 50 Minuten war dieser Hemmeffekt nicht mehr zu beobachten.
Ein ähnlicher Effekt konnte erreicht werden, gab man zwischen zwei Nylidringaben Th 1165 a. Es wurde dabei die Wirkung von Dilatol aufgehoben. Wiederholen ließ sich dieser Versuch jedoch nicht erfolgreich.

Pulsfrequenz

Die Pulsfrequenz wurde nach einer und nach zwanzig Minuten geprüft und unter Zugrundelegen des Vorlaufes (100 %) in Prozenten ausgedrückt. Nach einer Minute ergab sich eine geringfügige Steigerung der Pulsfrequenz in Abhängigkeit von der Konzentration :

$C_1 = 2\ \%$ $C_2 = 3\ \%$ $C_3 = 5\ \%$.

Im Laufe der folgenden zwanzig Minuten sank die Frequenz wieder auf ihren Ausgangswert ab. Bei der höchsten Konzentration wurde er sogar noch um 2 % unterboten. Im Durchschnitt ergaben sich folgende Werte :

$C_1 = 100\ \%$ $C_2 = 101\ \%$ $C_3 = 98\ \%$.

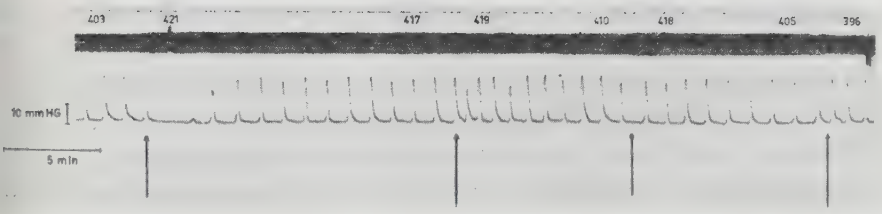


Abb. 15

Wehentätigkeit des Rattenuterus bei gleichzeitiger Registrierung der Pulsfrequenz unter Oxytocindauerinfusion.
Als Erstes wurde eine intravenöse Injektion von Th 1165 a ($2,6 \times 10^{-6}$ g/kg KG) verabreicht, es erfolgte eine Abnahme der Uterusaktivität für die Dauer von 5 Minuten. Anschließend wurden $3,1 \times 10^{-4}$ g/kg Nylidrin appliziert, was eine Wirkung des erneut injizierten Th 1165 a ($2,6 \times 10^{-6}$ g/kg KG) blockierte. Die abschließende Nylidrininjektion zeigte ebenfalls keine Abnahme der Uterusaktivität.

Diskussion

Mosler untersuchte schon 1963 die Substanz Nylidrin aus der Reihe der ß-adrenergen Sympathikomimetika hinsichtlich ihrer unterusrelaxierenden Wirkung. Er arbeitete gleichzeitig mit dem isolierten Rattenuterus, den isolierten intakten Uteri des Menschen und am narkotisierten Meerschweinchen. Dabei stellte er eine tokolytische Wirkung unterschiedlichen Ausmaßes fest. Bei steigenden Dosen kam es zum Nachlassen der Wirkung. Am isolierten Uterusstreifenpräparat schwangerer Frauen am Geburtstermin führte Nylidrin zu einer Abnahme der Kontraktionsamplitude, die jedoch von einer gewissen Frequenzzunahme begleitet war. Beim isolierten Streifenpräparat des nichtgraviden Uterus vom Menschen führte Nylidrin nach vorheriger medikamentöser Senkung des Tonus durch Valium zur Wirkungsumkehr, d.h. zu starker Tonuszunahme und dem Auftreten von Kontraktionen. Diese Wirkungsumkehr wurde in einigen Fällen auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet. Auch schien gelegentlich eine gewisse Gewöhnung des Organismus oder des Uterus auf Nylidrin einzutreten : Die Kontraktionshemmende Wirkung ließ bei wiederholten Gaben der gleichen Dosen nach. Ähnliches wurde auch von Wolff in einem Versuch beobachtet. Er stellt zur Diskussion einen technischen Fehler oder aber eine Überwindung des uterosedativen Effektes des Nylidrins durch die physiologische Uterusaktivität.

Diese Unsicherheit in der Wirkung zeigt sich am deutlichsten in der Dosiswirkungskurve bei der narkotisierten Ratte (siehe Abbildung) : Die drei verabreichten Konzentrationen von 1,1 ; 2,1 u. 9,5 x 10^{-4} g/kg KG zeigten keineswegs einen Anstieg der Wirksamkeit, sondern beim Übergang von 3,1 auf 9,5 x 10^{-4} g/kg KG nahm die tokolytische Wirkung wieder ab.

Im Gegensatz dazu verhielt sich die Substanz Th 1165 a viel eindeutiger dosisabhängig. Nicht nur, daß ihre tokolytisch wirksamen Konzentra-

tionen um mehr als ein Hundertstel derer von Nylidrin betrugen, es ließ sich niemals eine Tachyphylaxie feststellen oder gar eine Wirkungsumkehr in höheren Konzentrationen. Die Dosiswirkungskurve zeigte mit Steigerung der Konzentration jeweils eine deutliche Zunahme des tokolytischen Effektes.

Als Parameter für die Nebenwirkungen auf den Kreislauf wurde die Pulsfrequenz gemessen. Bei beiden Präparaten weicht sie vom Ausgangswert nur geringfügig ab. Eine Minute nach Applikation bei Nylidrin, entsprechend den Konzentrationen, um 1 %, bzw.3 %, bzw. 4 %; bei Th 1165 a um 2 % bzw. 3 % bzw. 5 %. Nach Abklingen des uterosedativen Effektes hatte sich auch die Pulsfrequenz wieder normalisiert und bei den jeweils höchsten Konzentrationen kommt es sogar zu einer geringen reaktiven Pulsverlangsamung.

Im Tierversuch ist nach Auswertung der Ergebnisse das Th 1165 a dem Nylidrin eindeutig überlegen. Derartige Versuche an der Ratte lassen sich erfahrungsgemäß nicht immer auf den menschlichen Organismus übertragen. In diesem Zusammenhang sei auf die Arbeiten von Cretius u.a. verwiesen, die Nylidrin und Isoxspurin an gesunden Schwangeren vergleichen. Sie begannen mit einer Nylidrin-Infusion in einer Dosierung von 0,1 - 0,15 mg/min, als die Muttermundsgröße etwa 4 cm erreicht hatte. Die Substanz führte dabei zu einer eindrucksvollen, statistisch signifikanten Wehenhemmung.

Auch die Nebenwirkungen wurden untersucht. So kam es zu unerwünschten Nebeneffekten in Form eines Anstiegs der mütterlichen Pulsfrequenz, eines Abfalls der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte und einer Beschleunigung der kindlichen Herztöne. Die Relation zwischen der Höhe der verabfolgten Dosis und der Stärke der Nebenwirkungen war individuell sehr unterschiedlich. Es mußte deshalb die Dosis pro Zeiteinheit bei jeder Patientin entsprechend dem Blutdruckabfall, der Pulsfrequenz und der Frequenz der kindlichen Herztöne laufend neu eingestellt werden. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß die stark

wehenhemmende Wirkung von Nylidrin in dieser Applikation und Dosierung nur in Ausnahmefällen, wie etwa drohender Uterusruptur, genutzt werden sollte.

Später prüfte Wolff Nylidrin an schwangeren Frauen. Auch er untersuchte neben dem tokolytischen Effekt die Nebenwirkungen. Bei 50 Schwangeren wurde vor dem Anlegen und am Ende der Nylidrin-Tropfinfusion der Blutdruck und die Pulsfrequenz gemessen, sowie die kindliche Herzschlagfolge ausgezählt. Ob und inwieweit subjektive Beschwerden auftraten, klärte die abschließende Befragung. Bei diesen 50 Patientinnen stellten sich 24mal Müdigkeit, 33mal Herzklopfen, 7mal Unwohlsein und 2mal Erbrechen ein. Wolff kommt daraufhin zu dem Fazit, daß in keinem Fall die vegetativen Begleitsymptome das Maß der Erträglichkeit übersteigen. Praktisch zu vernachlässigen wären auch die mütterlichen und kindlichen Kreislaufalterationen.

Die Frage der wehenhemmenden Wirksamkeit des Nylidrin klärte er durch Doppelblindversuche ab. Bei Untersuchungen an 30 Frauen mit bislang normalem Schwangerschaftsverlauf, einer 3-5 minütigen Wehentätigkeit und einem bis höchstens auf Fünfmarkstückgröße eröffneten Muttermund kam er zu dem Ergebnis, daß Nylidrin eindeutig einen uterosedativen Effekt besitzt.

Um den Grad der Wehenhemmung festzustellen, teilte er die Auswirkungen von Nylidrin auf Amplitude und Intervall von 15 Wehenkurven, also den tokolytischen Effekt, in gut, befriedigend und mäßig ein. Bei seinen Untersuchungen gab es keinen therapeutischen Versager, und nach 40 - 60 Minuten Dauertropf war der Effekt stets als gut zu bezeichnen. Er schließt mit dem Ergebnis, daß mit einer Dosis von 0,17 mg Nylidrin/Minute für die Dauer von einer Stunde eine rhythmische Wehentätigkeit in der Eröffnungsphase unterbrochen oder weitgehend gedämpft werden kann. Der Autor gibt als Indikation u.a. die Behandlung der drohenden Fehl- oder Frühgeburt an.

Die nichtübereinstimmenden Aussagen dieser beiden Autoren Cretius und Wolff über die Nebenwirkungen, aber auch über die Effektivität der uterosedativen Wirkung lassen doch Zweifel aufkommen, daß es sich hier um das Präparat zur Unterdrückung der Wehen handelt. Verstärkt wird dieser Zweifel noch dadurch, daß es bei Anwendung von Nylidrin an der Würzburger Universitätsfrauenklinik bei mehreren drohenden Aborten trotz höchstmöglicher Dosierung nicht gelang, das Ausstoßen der Frucht zu verhindern (Mosler).

Über die Substanz Th 1165 a liegen ebenfalls klinische Untersuchungen vor (Mosler, O.G. Olivé u.a.; Martinez, Schwarcz, Althabe und Schwarcz). Olivé u.a. untersuchten bei 20 nicht ausgesuchten Schwangeren die Wirkung von Th 1165 a auf die Wehen des Uterus, Veränderungen der mütterlichen und kindlichen Herzfrequenz, des pH und des Blutdrucks. Dabei zeigte das Medikament eine wirkungsvolle Unterdrückung der Stärke und der Frequenz der Wehen, sowohl bei i.m. als auch bei i.v.-Applikation. Oral ist es weniger wirkungsvoll. Unter den Nebenwirkungen war eine Tachykardie am häufigsten beobachtet worden, weit weniger ein Blutdruckabfall, da er nur bei Anwendung hoher Dosen offenkundig wird, die jedoch meist nicht nötig sind. Nebenwirkungen auf den Feten wurden nicht beobachtet, sowohl klinisch als auch auf den pH-Wert.

Martinez prüfte den antidysmenorrhoischen Effekt (Uterusrelaxation) im Doppelblindversuch an 118 dysmenorrhoischen Patientinnen. Er benutzte bei seinen Untersuchungen die drei verschiedenen Dosen von 3, 5 und 6 mg Th 1165 a pro Patientin. Es zeigte sich ein eindeutiger antidysmenorrhoischer Effekt: von den 59 Paaren konnten bei 45 klare Erfolge verzeichnet werden. Er kam zu dem Ergebnis, daß die Dosis von 5 oder 6 mg ausreicht, um eine deutliche Relaxation des Uterus herbeizuführen.

Auch auf dem Symposion vom März 1970 in Punta del Este wurde wieder über Versuche mit Th 1165 a berichtet. Mosler stellte bei vergleichenden Untersuchungen mit Isoxpurin, Nylidrin, Alupent und Th 1165 a fest, daß letzteres die wirksamste aus dieser Gruppe von Substanzen ist, die schon in einer Konzentration von 1 gamma/ml/min. gute Erfolge zeigt. Auch Esteban Altirriba berichtete ähnliches. Er verglich dabei Isoxpurine, N-Butyl-Sympatol, Th 1165 a und Ritodrin: Th 1165 a besitzt dabei neben Ritodrin den besten therapeutischen Index. Experimentelle Studien über den Effekt auf die Kontraktilität des schwangeren menschlichen Uterus führte Schwarcz durch. Dabei wurde Th 1165 a als kontinuierliche Infusion in verschiedenen Tropfgeschwindigkeiten von 0,025 bis 0,05 mikrogramm/kg/min. über 20 - 65 Minuten zugeführt. Es zeigte sich, daß die Uteruskontraktilität gehemmt wurde, die Herzfrequenz anstieg, der arterielle Blutdruck jedoch unverändert blieb. Derselbe Autor untersuchte auch die Kontraktilität des Uterus 3 - 55 h nach Geburt. Neben Alupent, Isoxpurine und Effortil wurde wieder Th 1165 a verwendet : Es hemmte die Aktivität des postpartalen Uterus, wobei gleichzeitig der arterielle Blutdruck verringert wurde und die Herzfrequenz anstieg.

Alle Autoren berichteten also übereinstimmend über einen guten tokolytischen Effekt der Substanz Th 1165 a. In jüngster Zeit schoben sich aber noch zwei weitere Präparate zur Relaxierung des Uterus in den Vordergrund: Alupent (Orciprenalin) und Ritodrin. Auch darüber liegen schon eingehende klinische Untersuchungen vor. So berichtete J.M. Magana unter dem Hauptthema "Schwangerer Uterus in vivo" über den Effekt von Orciprenalin auf Intensität und Frequenz der Uteruskontraktionen bei Patientinnen während der Wehentätigkeit. Es wurde dabei der intraamniotische Druck kontinuierlich gemessen. Orciprenalin wurde intravenös als Dauertropf in einer Dosierung von 10 - 50 γ /min. gegeben, wobei bei allen Patientinnen eine komplette

Hemmung der Uterustätigkeit erreicht werden konnte. In einer anschließenden Diskussion wurde festgestellt, daß es möglich ist, mit dieser Dosierung eine 85 - 90 %ige Tokolyse herbeizuführen.

O. Althabe und R. Schwarcz untersuchten u.a. die Wirkung von Alupent auf die Kontraktilität des Uterus zwischen dritter und fünfzigster Stunde nach der Geburt. Es wurde dabei mit Hilfe eines Dauertropfes in einer Dosierung von 10 - 20 mikrogramm/min. infundiert. Ergebnis: Orciprenalin hemmt die Aktivität des postpartalen Uterus, der arterielle Blutdruck wird verringert, und die Herzfrequenz steigt an.

Caldeyro Barcia hängt seine Untersuchungen an der Frage der Behandlungsmöglichkeiten der fetalen Hypoxie auf: Durch Hemmung der Wehentätigkeit wird die Entbindung bis zu einem geeigneten Zeitpunkt hinausgeschoben, an dem wieder normale Durchblutungsverhältnisse für den Feten hergestellt sind. In einem Fall von fetaler Hypoxie mit Tachykardie und Alteration der kindlichen Herztöne wurde Orciprenalin als i.v.-Tropfinfusion mit einer Konzentration von 20 mikrogramm/min. gegeben. Die Uteruskontraktionen wurden gehemmt, und es kam zur deutlichen Verbesserung der kindlichen Situation. Eine sectio caesarea wurde durchgeführt und ein Kind mit Apgar 9 und 10 nach 1 und 5 Minuten geboren. A. Gonzales erreichte durch Orciprenalin-Infusion in über 10 Fällen, bei denen das kindliche pH unter 7,24 lag, eine Erholung des Feten.

Nachdem eine ganze Reihe von Autoren (Cretius u.a., Krapohl u.a., Hendricks u.a., Hüter u.a.) mit wechselndem Erfolg die Substanz Isoxpurine zur Hemmung der Uterusaktivität eingesetzt hatten, wurde auf dem Symposion in Punta del Este über Ritodrin berichtet. Es handelt sich dabei um ein sympathikomimetisches Amin, das aus dem Isoxpurin entwickelt wurde.

Coutinho stellte einen stark hemmenden Effekt auf die Uterusaktivität während des Menstrualzyklus, der Schwangerschaft und unter der Wehentätigkeit fest. 20 Minuten nach oraler Gabe dieser Substanz setzte eine Hemmung ein und hielt über eine Stunde an. Nach Gabe von 15 mg dieser Substanz im Abstand von drei Stunden konnte die Uterusaktivität bei einer drohenden Fehlgeburt und das Fortschreiten der Geburt verhindert werden. Die cardiovasculären Effekte waren sehr gering und wurden von der Patientin gut vertragen.

K. Baumgarten testete Ritodrin am menschlichen nichtschwangeren Uterus während des 1. - 6. Tages des normalen Zyklus. Er infundierte 0,05 mg/min., wodurch die Uterusmotilität völlig gehemmt wurde. Der Blutdruck blieb unverändert, die Herzfrequenz zeigte einen leichten Anstieg. Die orale Gabe von 10 - 20 mg Ritodrin ergab einen signifikanten Abfall der Intensität und der Frequenz der Uteruskontraktionen nach 30-90 Minuten. Der Effekt dauerte 4-5 Stunden, der Blutdruck und die Herzfrequenz waren im Allgemeinen unbeeinflußt. Auch kam er, an Hand einer Doppelblindstudie, zu dem Ergebnis, daß eine Hemmung vorzeitiger Wehentätigkeit möglich ist (20 γ/min i.v., dann Fortsetzung mit 10 mg oral, im Abstand von 6 Stunden).

J. Esteban Altirriba berichtete ebenfalls über Wirkungen und Nebenwirkungen von Ritodrin u.a. Neben Th 1165 a hatte Ritodrin dabei den besten therapeutischen Index.

Alle diese Substanzen wirken - als ß-adrenerge Sympathikomimetika - nicht nur auf die Wehen des Uterus, sondern auch auf Herz und Kreislauf. Zwangsläufig muß man die Patientinnen deshalb fortlaufend sorgfältig überwachen, um bei entsprechenden Alterationen des Kreislaufes die zugeführte Dosis sofort vermindern zu können. Dies ist nur möglich, wenn man die Medikamente in Tropfinfusionen zuführt und die Patientinnen stationär beobachtet. In der Würzburger Klinik geschieht letzteres durch das Partogramm nach Schwalm.

Unter Berücksichtigung dieser Cautelen konnten bereits gute Fortschritte in der Therapie vorzeitiger Wehentätigkeit erreicht werden. Können diese Voraussetzungen allerdings nicht geschaffen werden, z.B. auf Grund der örtlichen Umstände, so ist es nicht zu verantworten, solch eine Therapie durchzuführen.

Um diesen Nachteil zu beheben, sind heute auch Substanzen aus der Gruppe der Spasmolytika in Erprobung. Fleckenstein fand bei seinen Experimenten in der muskulotropen Substanz D 600 (alpha-Isopropyl-alpha-((N-Methyl-N-Homoveratril)-gamma-Aminopropyl)- 3,4,5-Trimetoxyphenylacetonitril) ein hervorragendes Uterusrelaxans, das in vitro bis zwanzig Mal stärker wirkt als Papaverin. Er klärte den Wirkungsmechanismus auf und stellte dabei fest, daß die Wirkung dieses Präparates als Ca^{++} - antagonistischer Effekt aufzufassen sei und jederzeit durch Ca^{++} unterdrückt werden kann.

Zwar gehen diese Ergebnisse nur auf Versuche an isolierten Rattenuteri zurück, jedoch besteht kein Zweifel, daß nunmehr mit der Auffindung dieses hochaktiven Ca^{++}-antagonistischen Hemmstoffes der elektromechanischen Koppelung eine neue Situation geschaffen worden ist. An diese Stoffe nämlich knüpft sich die begründete Hoffnung, daß dieses stark muskulotrope Relaxans der Uterusmuskulatur bald in die Klinik eingeführt werden kann.

Noch vielversprechender erscheint jedoch die Kombination eines Sympathikomimetikums mit einem Vertreter aus der neuen Gruppe der Ca^{++} - Antagonisten, speziell D 600.

Fleckenstein zeigt folgende Vorteile auf :

1) Addition der erwünschten uterusrelaxierenden Effekte des erregungshemmenden Sympathikomimetikums und des kontraktionshemmenden Inhibitors der elektromechanischen Koppelung.

2) Neutralisation der unerwünschten Herz- und Kreislaufeffekte, wobei Sympathikomimetika und Ca^{++}-Antagonisten sich durch entgegengerichtete Wirkungen kompensieren. So können Sympathikomimetika in höheren Dosen bekanntlich zu Tachykardie, Arhythmie oder zu einer funktionellen Coronarinsuffizienz infolge exzessiver Steigerung des myocardialen O_2-Bedarfs führen. Isoptin, D 600 oder Segontin besitzen dagegen frequenzreduzierende, antiarhythmische, coronardilatatorische und stoffwechselsenkende Wirkungen, welche die Effekte einer sympathischen Überstimulation beträchtlich dämpfen. Umgekehrt können hohe Dosen von D 600 etc. Herzkraft, -Frequenz und Blutdruck in bekannter Weise senken und gelegentlich auch die Überleitung im AV-Knoten beeinträchtigen. Sympathikomimetika mit ß-stimulierender Wirkung verhindern diese Überdosierungsphänomene vollständig (vgl. Fleckenstein, Kammermeier, Dorin u. Freund, 1967). Infolge dieser gegenseitigen Neutralisation der cardialen Nebenwirkungen könnten in einem Kombinationspräparat die Dosen der Einzelkomponenten sogar erheblich über die im Allgemeinen verabfolgte Menge gesteigert werden.

Ähnliche Überlegungen führten Schwalm und Mosler schon 1965 dazu, Nylidrin und Papaverin gleichzeitig zu geben: 5 mg Nylidrin und 40 mg Papaverin alle 1/2 - 2 Stunden je nach Stärke der Wehen i.m. im Wechsel. Damit konnte etwa in 80 % der behandelten Fälle eine Hemmung der Wehen erzielt werden. Klinisch schien Papaverin die Nebenwirkungen von Nylidrin etwas zu verringern.

Später, nachdem sich herausstellte, daß mit Th 1165 a ebenfalls eine 80 %ige Wehenhemmung erreicht werden konnte - allerdings mit den für ß-adrenerge Sympathomimetika üblichen Nebenwirkungen - wurde das von Haas und Härtfelder entwickelte Iproveratril und sein neues Derivat D 600 in der Behandlung vorzeitiger Wehen eingesetzt. Grün

und Fleckenstein berichteten als erste über die Hemmung der Uterusaktivität auf Grund eines calciumantagonistischen Effektes an isolierten Rattenuteri. Mosler testete diese Substanz an narkotisierten Ratten: Es ergab sich jedoch nur eine 20 %ige Wehenhemmung. Durch die Kombination von Th 1165 a und D 600 konnte er dann an tierexperimentellen Untersuchungen eine Potenzierung der Uterushemmung feststellen.
Es bleibt zu hoffen, daß aus dieser Analyse ein therapeutischer Fortschritt resultiert.

Durch diese Ergebnisse ermutigt, wurde diese Kombinationstherapie auch beim Menschen durchgeführt. Mosler berichtete vom Auftreten von Wehen nach Myomenukleation in Graviditas Mens VI. Nachdem Th 1165 a allein nicht den erwünschten Erfolg hatte, wurde die Substanz mit D 600 kombiniert. (4 mg D 600 i.m. + 1 γ Th 1165 a /min.).

Das Resultat entspricht genau dem, was Fleckenstein in seiner Arbeit schon darlegte : Eine Verstärkung des uterosedativen Effektes und eine gegenseitige Aufhebung der Nebenwirkungen.

Damit scheint eine Kombination dieser beiden Präparate zur Zeit die beste Möglichkeit zu bieten, die Lebenschancen der betroffenen Kinder zu erhöhen.

Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurde die Forderung nach Medikamenten, mit denen man den Uterus ruhigstellen kann, immer lauter. So beschäftigten sich zahlreiche Autoren mit der Suche nach einer Substanz, mit welcher die überschießende oder vorzeitige Wehentätigkeit verringert oder aufgehoben werden kann.

Unter der Vielzahl der pharmakologischen Gruppen wie Hormone, Spasmolytica, Inhalationsnarkotika und ß-adrenerge Sympathikomimetika haben sich in allerjüngster Zeit wohl doch letztere am erfolgreichsten erwiesen. Es gelingt damit heute schon, eine bis zu 90 %ige Hemmung der Uterusaktivität herbeizuführen. Allerdings bedarf es immer einer sorgfältigen klinischen Überwachung von Mutter und Kind.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun ein bereits eingeführtes Präparat mit einem ganz neuen am östrogenstimulierten Uterus der narkotisierten Ratte verglichen. Es handelte sich bei beiden um Substanzen aus der Gruppe der ß-adrenergen Sympathikomimetika : Nylidrin (Dilatol ^{R}), das bereits als Kreislaufmittel im Handel ist und Th 1165 a von Boehringer.

Registriert wurden dabei der Wehendruck, die Wehenfrequenz und die Pulsfrequenz unter drei verschiedenen Konzentrationen der jeweiligen Substanz. Es konnte im einzelnen folgendes festgestellt werden:

1. Bei etwa gleicher Wehenhemmung lag die Menge von Th 1165 a um mehr als ein Hundertstel niedriger als diejenige des Nylidrin :

Nylidrin	$1,1 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-4}$	$9,5 \times 10^{-4}$	g/kg/KG
Th 1165 a	$0,86 \times 10^{-6}$	$2,6 \times 10^{-6}$	$7,8 \times 10^{-6}$	g/kg/KG.

2. Die Wirkung war bei Th 1165 a proportional der zugeführten Menge, bei Nylidrin kam es bei der höchsten Konzentration durchschnittlich zu einer schlechteren Wehenhemmung als bei der mittleren; mehrere Male stieg bei gleichbleibendem Wehendruck deren Frequenz sogar noch an.

3. Bei Nylidrin zeigte sich nach mehrmaliger Applikation derselben Konzentration am gleichen Tier eine Abnahme der Wirksamkeit - nicht so bei Th 1165 a.

4. Nylidrin konnte durch vorheriges Injizieren von Th 1165 a in seiner Wirkung gehemmt werden.

5. Die Erhöhung der Pulsfrequenz ist etwa gleich: Bei Nylidrin in der höchsten Dosierung 3 % des Ausgangswertes, bei Th 1165 a 5 %.

Klinische Untersuchungen von Cretius, Wolff, Mosler, Esteban Artirriba, Althabe und Schwarcz konnten diese Ergebnisse bestätigen. Bei Nylidrin wird zur schnellen Relaxierung des Uterus eine Dosierung von 0,17 mg/min. i.v. im Dauertropf empfohlen, bei Th 1165 a ein gamma/ml und Minute.

Damit hat sich wieder einmal gezeigt, daß Forschung und klinische Praxis weitgehend übereinstimmen, und es bleibt zu hoffen, daß aus dieser Analyse ein therapeutischer Fortschritt resultiert.

Herrn Univ.-Doz. Dr. K.H. Mosler danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und seine wertvollen Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. H. Schwalm für die Bereitstellung des Laborraumes und sein großes Interesse bei der Durchführung meiner Experimente.

LITERATURVERZEICHNIS

ALLEN, W.M., G.W. CORNER : Physiology of the Corpus luteum Americ. J.of Physiology 88 (1929)

ALTAHABE, O. und R. SCHWARCZ : Einfluß von vier verschiedenen ß-adrenergen Substanzen auf den post-partalen Uterus des Menschen. Symp. in Punta del Este vom 22.-25. III. 1970

BERGER : Die Wirkung von Librium in hoher Dosis auf den Uterus. Gynaecologia 152 , 292-299 (1961)

BÖHME, D.: Über die Dosiswirkungsbeziehung von Progesteron an der Eikammer des Rattenuterus. Inaug. Dissertation, Würzburg 1970

BOEHRINGER SOHN, Path.-toxikol Labor : Subakute Toxizitätsuntersuchungen mit der Substanz Th 1165 a an Ratten bei peroraler Applikation.

BOEHRINGER Sohn, C.H. Zur Theorie der adrenergischen Rezeptoren. Ingelheim / Rhein

BRIT. PAT. 371 490 der IG-Farbenindustrie v. 31.1.1930 CA 27, 30 36 (1933) Darstellung von Cinnamedrin aus

Ephedrin und Cinnamylbromid. Die Verfahrensprodukte besitzen "therapeutische Eigenschaften".

BUTENANDT, A., WESTPHAL : Über die Darstellung des Corpus luteum-Hormons aus Stigmasterin, die Konstitution des Corpus luteum-Hormons. Verh. der Dt.-Chem.Ges. 67 (1934)

CRETIUS, K., K. ZIMMERMANN, K. STANIENDA : Zur Unterusruhigstellenden Wirkung der Oxy-Ephedrin-Abkömmlinge Nylidrin und Isoxspurin. Geburtsh.Frauenheilk. 27, 800, 1967

ENGELHARDT, Dr.: Pharmakolog. Laboratorium Boehringer Pharmakologie des sympathomimetischen Broncholytikums Th 1165 a

ESKES, T., J. SEELEN, I. VAN GENT : The Effect of ß-Mimetik Adrenergic Drugs on the Activity of the Pregnant Human Uterus, Tested with the Intra-Uterin Pressure Method. Arzneimittel-Forsch. 16, 762-766 (1966)

FLECKENSTEIN, KAMMERMEIER, DÖRING, und FREUND : Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatatoren mit gleichzeitig O_2-einsparenden Myokardeffekten (Prenylamin und Iproveratil). Zeit.f.Kreislauf-Forschung 56, 716-744, und 839-858 (1969)

FLECKENSTEIN A., H. TRITTHART, A. HERBST, G.GRÜN : Selektive Hemmung der Myocardkontraktilität durch kompetitive Ca^{++}-Antagonisten (Iproveratil, D 600, Prenylamin). "Zehnte Frühjahrstagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaften in Mainz vom 16.-19.3.1969", herausgegeben von G.Kroneberg, Wuppertal-Elberfeld, 264.Band, 3. Heft, S. 227.

HENDRICKS, C.H., M.D., Luis A. CIBILS, M.D., S.V. POSC, M.D., THOMAS K.A.B. ESKES, M.D. Am.J. of Obst. and Gynec. 82, 1064 (1961)

HÜTER, J., F. KUBLI u. H. RÜTTGERS : Die Beeinflussung der Spontanaktivität des isolierten trächtigen Ratten- und Mäuseuterus durch Isoxspurine. Archiv für Gynäkologie 205, 452-467 (1968)

JAISLE, F., MALISSEK : Progesteronbehandlung bei drohendem Abort. Med.Klinik 57 (1962) 1224

KEPP und WOLFF : Die medikamentöse Behandlung der drohenden Fehl- und Frühgeburt in : Die ärztlich. Fortbildung 1967, Heft 6 S. 300 - 302

KNAUS : Zur Physiologie des Corpus luteum Arch. Gyn. 138, 201 (1929)

KOLLER, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Verlag von Chr. Dietrich Steinkopf, Darmstadt 1953

KRAPHOL, A.I, M.D., Z.M.ANDERSON and T.N. EVANS, M.D., : Obstetrics and Gynecologic Vol. 32 No. 2 S. 178 - 187 (1968)

LISH, K. und Mitarbeiter: J. Pharmacol Exper.-Therap. 1960 Bd. 129, S. 191

VAN LITH, N.D. und Dr.L.JASZMANN : Behandlung van de dreigende vroeggeboorte met het beta-memeticum bamethanum (Vasculat R)

LÜLLMAN KUSCHINSKI : Vegetatives Nervensystem, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 3. Aufl., 2. 19 - 25 (1967)

MARTINEZ, P.N.: Accion antidismenorreica del Th 1165 a, nuero Simpaticomimetico estimulante de beta receptores, valorade mediante prueba "dobleciega" en analisis secuencial. Medicina Clinica, Tom LI, No 4, 402 - 406 (1968)

MARTIUS, G.: Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1963, Bd. 23, S. 1099

MOSLER-SCHWALM : Vergleichende Untersuchungen tokolytisch und relaxierend wirkender Substanzen am isolierten Uterus. Zentralblatt f. Gynäk. 1965, Heft 18, S. 612

MOSLER, K.H.: Probleme der Wehenhemmung durch Pharmaka. Med. Klinik Nr. 4, S. 133-138 (1969)

OLIVÉ, O.G., u.a.: Estudio de la Accion uteroinhibidera de un nuevo ß-adrenergico en Clinica obstetrica. Acta Ginecologica XIX, No. 5 (1968)

PAL, J.: Das Papaverin als Gefäßmittel und Anästhetikum. Dt. Med. Wschr. 40, 164 (1914)

SAUTER, H.: Wirkung verschiedener "Spasmolytika" auf die Uterusmuskulatur. Gynaecologia S. 126, 339 (1948)

SCHULTZ, F.H.: J. Pharmacol. 70, 283-292 (1940) C.A. 35 1121 (1941)

SCHULTZE, K.W. und J. FELSCH : Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1961, Bd. 21, S. 782

SCHWALM, MOSLER : Zur Frage der Progesteronbehandlung vorzeitiger Wehentätigkeit. Zentralblatt für Gyn. 1965, Heft 18

SCHWARCZ, R.: Experimentelle Studien über den Effekt von Äthyl-Adrianol und Th 1165 a auf die Kontraktilität des schwangeren, menschlichen Uterus. Symposion in Punta del Este vom 22. - 25. III. 1970

SHEARMAN, R.P und W.P. GARRET: Brit. Med. J. 1 1963 (292)

SEITZ-HALBAN: Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe VIII T 1, S. 605 (1927)

WIEMERS, K.: Über gefäßerweiternde Aralkyle der Adrenalin-Benzedrinreihe. Arch.f.exper.Path. u. Pharm. 213, 283, 316, 355 (1951)

WINTER, G.W. und MOSLER: Vergleichende Untersuchung kontraktionshemmender Stoffe am Uterus des narkot. Meerschweinchens 1964

WOLFF, C.N.: Die Sedation des irritierten Myometriums. Das ärztl. Gespräch Nr. 10, Tropon

WOLFF, C.N.: Die medikamentöse Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit. Zeitschr.f. Geburtsh. und Gynäk. 167. Band, 1. Heft, S. 68 - 76 (1967)

WOLFF, C.N.: Wehenhemmung mit Dilatol. Der Landarzt, 43. Jhg., Heft, 14, S. 673-6

LEBENSLAUF

Am 24. August 1943 wurde ich, Ernst Wolfgang Schmidt, als Sohn des damaligen Marinestabsarztes Dr. Kurt Schmidt und seiner Ehefrau Gunhild, geb. Michels, in Tübingen geboren. Ich habe noch zwei jüngere Geschwister.
In Bad Mergentheim, wo auch mein Vater nach dem Kriege als Leiter des Gesundheitsamtes tätig war, besuchte ich die Volks- und Oberschule von 1950 - 1963 und legte dort auch die Reifeprüfung ab. Anschließend wurde ich zur Bundeswehr eingezogen und nach zwölfmonatigem Dienst bei der Marine als Reserveoffiziersanwärter der Sanitätsgruppe entlassen.

Inzwischen waren meine Eltern nach Stuttgart verzogen, wo mein Vater schon seit 1959 als Hygieniker tätig war.
Nach der Immatrikulation im Sommersemester 1964 an der Universität von Erlangen bestand ich dort 1965 das Vorphysikum und 1966 das Physikum.
Das zweite klinische Semester studierte ich in Wien, ehelichte anschließend stud. phil. Kristina Kläring, und immatrikulierte mich an der Universität Würzburg, wo ich 1969 mein Staatsexamen bestand. Im Februar 1968 wurde unsere Tochter Claudia geboren.

Zur Zeit absolviere ich meine Pflichtzeit als MA auf der Chirurg. bzw. Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Neustadt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Wolfgang Schmidt

Schnelldruck - Böhler, 87 Würzburg, Wirsbergstraße 10